

(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 6  
 C07D 211/22

(11) 공개번호 특1999-0071666  
 (43) 공개일자 1999년09월27일

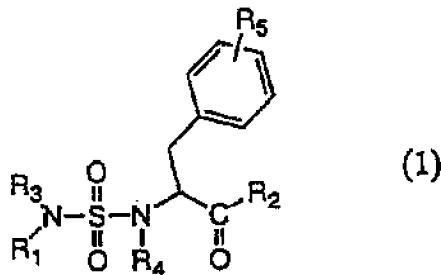
(21) 출원번호 10-1998-0703942  
 (22) 출원일자 1998년05월26일  
 번역문제출원일자 1998년05월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP1996/03520 (87) 국제공개번호 WO 1997/19919  
 (86) 국제출원출원일자 1996년12월02일 (87) 국제공개일자 1997년06월05일  
 (81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐, 레소토,  
 EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨리루스, 키르기즈, 카자흐스  
 턴,  
 EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, :  
 페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드,  
 르투칼,  
 국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아-헤르체고비나, 바  
 이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체크, 에스토니아, 그루  
 야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 세인트루시아, 소리ਊ  
 카, 라이베리아,

(30) 우선권주장 312407/1995 1995년11월30일 일본(JP)  
 (71) 출원인 씨엔씨 신약연구소 이경하  
 경기도 화성군 태안읍 안녕리 146~141  
 (72) 발명자 하라무라 마사유키  
 일본국 시주오카켄 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤  
 하네이시 추요시  
 일본국 시주오카켄 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤  
 쿠로마루 키요노리  
 일본국 시주오카켄 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤  
 (74) 대리인 신용길  
 심사청구 : 없음

## (54) 솔파미드 유도체

요약

일반식(1)



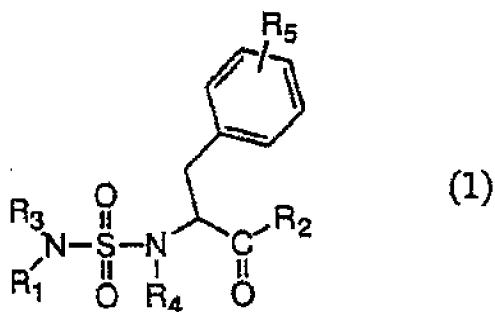
[식중, R<sub>1</sub>은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R<sub>2</sub>는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R<sub>3</sub>는 기 A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시를로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬기를 나타내고, R<sub>4</sub>는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내고, R<sub>5</sub>는 기 -C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub>, 기 -NH-C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub> 또는 기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sub>6</sub> (여기서, R<sub>6</sub>는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-부분은 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 술파미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 혼용되는 염 또는 그의 수화물은 우수한 항트롬빈 활성을 나타내고, 항혈전 치료제 등의 의약으로서 유용하고, 더욱 경구투여가능하고 부작용이 작은 특징을 갖고 있다.

[선택도] 없음

명세서

기술분야

본 발명은 일반식(1)



[식중, R<sub>1</sub>은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R<sub>2</sub>는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R<sub>3</sub>는 기 A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시를로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬기를 나타내고, R<sub>4</sub>는 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내고, R<sub>5</sub>는 기 -C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub>, 기 -NH-C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub> 또는 기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sub>6</sub> (여기서, R<sub>6</sub>는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-부분은 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 신규한 술파미드 유도체에 관한 것으로, 더 상세히는 항트롬빈 저해활성을 갖는 술파미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 혼용될 수 있는 염 또는 수화물 및 이들을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약조성물에 관한 것이다.

배경기술

혈전은 응집한 혈소판과 피브린으로부터 되며, 협심증이나 심근경색 등의 허혈성 심질환, 뇌경색 등의 뇌혈관장애, 동맥전색전증, 폐색전증 등의 정맥혈전증이나 범발성(汎發性) 혈관내 혈액응고 증후군(DIC) 등의 발생이나 질병의 악화에 관계한다.

항혈전증약은 아스피린, 디피리다몰, 아프로스타질 등의 항혈소판약과 와파린(warfarin), 헤파린, 아르가트로반 등의 항고약으로 분류되며, 그 중 항혈소판약의 다수는 경구용 약이나, 그의 효과에 대하여는 의문이 많다. 한편, 항응고약족은 구용 약으로는 와파린뿐이며, 비타민K에 길항하는 것으로 응고인자의 생산을 저해하나, 피부괴사나 최기형성(催奇形性) 등의 부작용이 있으며, 또한 약물 상호작용이 많다. 따라서, 와파린과는 작용기전이 다른 경구용 항응고약의 출현이 온상적으로 요망되고 있다.

트롬빈은 혈액응고의 최종 스텝의 활성인자에서 피브리노겐에 작용하여 피브린을 생성한다. 트롬빈 저해약으로 아르가트반, 트리펩티드(D-Phe-Pro-Arg-His의 합성유도체)와 히루딘을 들 수 있으나, 모두 주사제이며, 혈전증의 치료나 예방에는 장기 투여가 가능한 경구용 약제가 바람직하다.

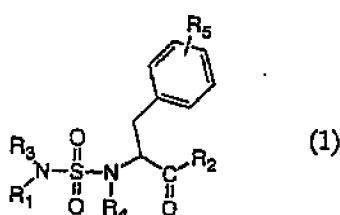
종래, 혈전형성에는 혈소판 응집이 중요하다고 고려되어 항혈소판약이 범용되어 왔다. 그러나, 최근에 이르러, 트롬빈이 응체를 통하여 혈소판 응집을 강력하게 유발하는 것이 명백하게 되고, 항트롬빈약은 트롬빈 수용체의 활성화를 저해하여 소판 응집도 억제하는 것으로 보고되어 있다(醫藥のあゆみ, 167, 484 (1993); Journal of Biological Chemistry, 268, 47 (1993); 등 268, 15605(1993) 등 참조).

또한, 경피적 관상동맥형성술(PTCA) 수시간후의 혈관평활근에서 트롬빈 수용체의 발현이 10배이상으로 되는 것에 대한 고도 있으며, 종래 치료법이 없었던 재협착의 예방에 항트롬빈 저해약이 사용할 수 있는 가능성이 있다. 따라서, 경구 가능하고, 부작용이 적은 트롬빈저해약은 그의 개발이 조급히 요망되고 있는 것이 실상이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명자들은 상기 문제를 감안하여 경구 가능하고, 부작용이 적은 항트롬빈약에 대하여 예의 연구를 거듭한 결과, 특별한 술파미드 유도체가 우수한 효과를 나타냄을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은 일반식(1)



[식중, R<sub>1</sub>은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R<sub>2</sub>는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R<sub>3</sub>은 기 A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R<sub>4</sub>는 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내고, R<sub>5</sub>는 기 -C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub>, 기 -NH-C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub> 또는 기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>6</sub> (여기서, R<sub>6</sub>는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급족시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 부분은 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 신규한 술파미드 유도체에 관한 것으로 더 상세히는 항트롬빈 저해활성을 갖는 술파미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염 또는 화물 및 이들을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 최량의 형태본 발명에 있어서, 특히 한정하지 않는 경우, 다음 용어는 아래의 의미를 나타낸다.

저급알킬기란 탄소수 1~6, 바람직하기로는 탄소수 1~4의 칙색 또는 분자쇄상의 알킬기를 의미하며, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기 등을 들 수 있다.

저급알콕시기란 탄소수 1~6, 바람직하기로는 탄소수 1~4의 칙색 또는 분자쇄상의 알킬옥시기를 의미하며, 예를 들면 i-특시기, 예특시기, n-프로포시기, i-프로포시기, n-부톡시기, i-부록시기, s-부록시기, t-부록시기 등을 들 수 있다.

아미노보호기란 일반식(1)의 합성과정에 있어서, R<sub>1</sub>이 결합하는 아미노기를 보호할 수 있는 기이면 좋고, 일반적으로 사용할 수 있는 아미노보호기가 이용될 수 있다. 이와 같은 아미노보호기로서는, 예를 들면 포르밀기, 아세틸기, 벤조일기, 트oluenu으로아세틸기, 벤질옥시카르보닐기, 메톡시카르보닐기, t-부록시카르보닐기, 프타로일기, 벤질기, 토실기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 i-부록시카르보닐기를 들 수 있다.

또한, 치환되어 있어도 좋은 아미노기란 치환기로서 전술한 아미노보호기외에 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 예를 들면 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시카르보닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 저알킬아미노카르보닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기, 치환되어 있어도 좋 시클로알킬옥시기, 치환되어 있어도 좋은 아릴옥시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환옥시기, 환되어 있어도 좋은 실릴기 등이 1개 이상 치환되어 있어도 좋은 아미노기를 의미하고, 예를 들면 메틸아미노기, 에틸아미노기, 아세틸아미노기, 디메틸아미노카르보닐아미노기, 페닐아미노기, p-톨루엔슬포닐아미노기, 메탄슬포닐아미노기, 4-페페리디닐아미노기, 시클로헥실아미노기, 시클로펜틸아미노기, 시클로프로필아미노기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 메틸아미노기, 에틸아미노기, 아세틸아미노기, p-톨루엔슬포닐아미노기, 메탄슬포닐아미노기, 시클로프로필아미노기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬기판, 치환기로서 할로겐원자, 히드록시기, 티올기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환여 있어도 좋은 아실기, 예를 들면 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시카르보닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬아미카르보닐기, 닉트로기, 시아노기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 한 축합되어 있어도 좋은 복소환기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시기, 치환되어 있어도 좋은 아릴옥시기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬티오기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환옥시기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬티오기, 치환되어 있어도 좋은 아릴티오기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환티오기, 치환되어 있어도 좋은 아릴킬기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐옥시기, 치환되어 있어도 좋은 실릴기 등이 1개이상 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 의미하며, 예를 들면 2-(피클리딘-1-일카르보닐)에틸기, 3-페닐-2-(피클리딘-1-일카르보닐)-n-프로필기, 3,3-디페닐-n-프로필기, 2,2-디페닐에틸기, 2-시클로헥실옥시에틸기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 3-페닐-2-(피클리딘-1-일카르보닐)-n-프로필기, 3,3-디페닐-n-프로필기, 2,2-디페닐에틸기 등을 들 수 있다.

또한 치환되어 있어도 좋은 저급알록시기란 치환기로서 전기의 저급알킬기로 나타낸 것과 같은 기가 치환된 저급알록시기를 의미하고, 예를 들면 풀투오로메톡시기, 풀투오로에틸시기, 벤질옥시기 등을 둘 수 있다.

아릴기란 방향족탄화수소에서 수소원자 1개를 제외한 기이며, 예를들면 페닐기, 톨릴기, 나프틸기, 크실릴기, 바페닐기, 안트릴기, 페난트릴기 등을 들 수 있으며, 바람직 하기로는 페닐기, 나프틸기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 아릴기란 전기 아릴기의 임의의 수소원자가 1개이상의 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 저급알목시기, 할로겐원자, 히드록시기, 티올기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 아슬기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬티오기, 니트로기, 시아노기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아스탈킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴목시기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐아미노기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환화기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬티오기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐목시기, 치환되어 있어도 좋은 아릴티오기, 치환되어 있어도 좋은 실릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환육시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환티오기 등으로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하며, 예를 들면 o-메틸페닐기, m-히드록시페닐기, p-카르복실페닐기, 2-페네틸페닐기, 2,3-디메톡시페닐기, 2-메틸-4-아미노페닐기, 페녹시페닐기, 3-페네릴페닐기, 5-시아노나프틸기, 4-아미노-1-나프틸기, 6-히드록시-1-나프틸기, 3-메톡시페닐기, 2-메톡시페닐기, 2-에톡시페닐기, 2-벤질페닐기, 3-브로모-1-나프틸기, 6-메톡시-1-나프틸기, 1-나프틸기, 2-나프틸기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 2-페네릴페닐기, 6-히드록시-1-나프틸기, 3-브로모-1-나프틸기, 2,3-다메톡시페닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기란 탄소수 3~7, 바람직 하기로는 4~6의 시클로알킬기의 임의의 수소원자가 1개이상 치환기로 치환되어 있어도 좋은 기를 나타내고, 치환기의 예로서는 전기 아릴기와 같은 기를 나타낸다. 이와 같은 예로서 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 1-풀토우로시클로프로필기, 2-벤질시클로헥실기, 2-아미시클로펜틸기, 2-카르복시시클로펜틸기, 2-(6-메톡시-1,4-벤조퀴논) 등을 들 수 있으며, 바람직 하기로는 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 질소원자 함유 복소환이란 헤테로원자로서 1개 이상의 질소원자를 함하고, 다시 산소원자, 황원자 등의 헤테로원자를 함유하여도 좋은 3~7원환의 포화 또는 불포화 복소환을 의미하고, 또한 3~7원환이외의 방향환, 복소환, 시클로알킬환이 1개이상 축합하여도 좋다. 환상의 탄소원자에 결합하는 임의의 수소원자는 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋고, 이와 같은 치환기의 예는 전술한 아릴기의 치환기와 같은 것을 들 수 있다 질소원자 함유 복소환의 예로서는, 예를 들면 아지리딘환, 아제티딘환, 피클환, 피클린환, 피클리딘환, 인돌환, 인돌린환 이소인돌환, 옥타하이드로인돌환, 카르바졸환, 피리딘환, 피페리딘환, 퀴놀린환, 디히드로퀴놀린환, 테트라하이드로퀴놀린환 데카하이드로퀴놀린환, 이소퀴놀린환, 테트라하이드로이소퀴놀린환, 데카하이드로이소퀴놀린환, 퀴놀론환, 아크리딘환, 페닌스리딘환, 벤조퀴놀린환, 피리졸환, 이미다졸환, 이미다졸린환, 이미다졸리딘환, 벤조이미다졸환, 피리다진환, 피리미딘환 피라진환, 피페라진환, 벤조디아진환, 트리아졸환, 벤조트리아졸환, 토리아진환, 테트라졸환, 테트라진환, 푸린환, 크산환, 테오필린환, 구아닌환, 프테리딘환, 나프틸리딘환, 퀴놀리딘환, 퀴누클리딘환, 인돌리진환, 옥사졸환, 벤조옥사졸환

소옥사졸환, 옥사진환, 페녹사진환, 티아졸환, 티아졸리딘환, 벤조티아졸환, 이소티아졸환, 티아진환, 옥사디아졸환, 옥디아진환, 티아디아졸환, 티아디아진환, 디티아진환, 물포린환 등을 들 수 있으며, 이들 중, 피페리딘환, 피페라진환, 이스퀴놀린환, 테트라하이드로이소퀴놀린환 등이 바람직하다. 치환기를 갖는 것으로서는 예를 들면, N-아세틸피페라진환, N-클루엔슬포닐피페라진환, 4-메틸피페리딘환 등을 바람직한 예로서 들 수 있다.

또한, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환이란 헤테로원자로서 1개이상의 질소원자, 산소원자 또는 황원자를 함유하고 있는 3~7원환의 포화 또는 불포화 복소환을 의미하고, 다시 3~7원환 이외의 방향환, 복소환, 시클로알킬환이 1개이상 축합하고 있어도 좋다. 환상의 탄소원자에 결합하는 임의의 수소원자는 1개이상의 치환기로 치환되어 있어 좋으며, 이러한 치환기의 예는 전술한 아릴기의 치환기와 같은 것을 들 수 있다. 이와 같은 복소환의 예로서는 전술한 질소원자 함유 복소환 이외에 예를 들면, 피란환, 푸란환, 테트라하이드로피란환, 테트라하이드로푸란환, 티오펜환, 벤조티오판, 디히드로벤조티오펜환, 벤조푸란환, 이소벤조푸란환, 크로만환, 크로멘환, 디벤조푸란환, 이소크로만환, 페녹사린환, 크산틴환, 티안쓰렌환, 벤조디옥산환, 벤조디옥소란환, 티오란환 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 벤조티오펜환을 들 수 있다.

아실기란 카르복실산의 카르복실기의 OH를 제거한 기이며, 예를 들면 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 바이릴기, 옥살릴기, 말로닐기, 숙시닐기, 벤조일기, 톨루오일기, 나프토일기, 프탈로일기, 피롤리딘카르보닐기, 피리딘카르보닐기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 아세틸기, 벤조일기 등을 들 수 있다. 또한 치환되어 있어도 좋은 아실기란 치환로서 저급알킬기, 기타 전기 저급알킬기로 표시되는 것과 같은 기로 치환된 아실기를 의미하며, 예를 들면 치환되어 있어 좋은 저급알킬카르보닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬아미노카르보닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬옥시카르보닐기, 아미노카르보닐카르보닐기 등을 들 수 있다.

아실옥시기란 아실기에 산소원자가 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 아세톡시기, 벤조일옥시기 등을 들 수 있다.

저급알콕시카르보닐기란 저급알콕시기에 카르보닐기가 결합한 기를 의미하며, 알콕시부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 나타낸다. 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 애톡시카르보닐기, n-프로포록시카르보닐기, i-프로포록시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, i-부톡시카르보닐기, s-부톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 메톡시카르보닐기, 애톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.

저급알콕시카르보닐옥시기란 저급알콕시카르보닐기에 산소원자가 결합한 기이며, 알콕시부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 나타낸다. 예를 들면, 메톡시카르보닐옥시기, 애톡시카르보닐옥시기, n-프로포록시카르보닐옥시기, i-프로포록시카르보닐옥시기, n-부톡시카르보닐옥시기, i-부톡시카르보닐옥시기, s-부톡시카르보닐옥시기, t-부톡시카르보닐옥시기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 메톡시카르보닐옥시기, 애톡시카르보닐옥시기 등을 들 수 있다.

하드록시알킬카르보닐옥시란 전기 저급알킬기에 1개이상의 하드록시기가 치환된 기에 카르보닐옥시기(COO)가 결합한 기를 나타내며, 예를 들면, 하드록시메틸카르보닐옥시기, 2-하드록시에틸카르보닐옥시기, 2,3-디하드록시프로필카르보닐옥시기 등의 알킬부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 들 수 있다.

할로겐원자로서는 불소원자, 염소원자, 브롬원자 또는 요드원자를 들 수 있다.

저급알킬슬포닐기란 전기 저급알킬기에 슬포닐기가 결합한 기이며, 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 것을 들 수 있으며, 예를 들면 메틸슬포닐기, 애틸슬포닐기, n-프로필슬포닐기, i-프로필슬포닐기 등을 들 수 있다.

또한, 아릴슬포닐기란 전기의 아릴기에 슬포닐기가 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 페닐슬포닐기, 나프틸슬포닐기 등이 바람직한 예로서 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기 및 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기는 전기 저급알킬슬포닐기 및 아릴슬포닐의 탄소원자에 결합하는 임의의 수소원자가 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 기를 나타내며, 치환기의 예로서 전기 아릴기의 치환기로서 기재한 것과 같은 것을 들 수 있다. 이와 같은 예로서는, 애퀸대, p-클루엔슬포닐기, 트리플루로메탄슬포닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 아미노슬포닐기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 아미노기(아미노기)에 슬포닐기가 결합한 기로, 예를 들면 메아미노슬포닐, 벤질아미노슬포닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 저급알콕시슬포닐기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기에 슬포닐기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 메톡시슬포닐기, 벤질옥시슬포닐기 등이 바람직한 예로서 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시슬포닐기란 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 산소원자를 개재하여 슬포닐기 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 시클로헥실옥시슬포닐기, 시클로펜틸옥시슬포닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬슬포닐기란 전기 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 슬포닐기가 결합된 기로, 예를

면 시클로헥실슬포닐기, 시클로펜틸슬포닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환슬포닐기란 치환되어 있어도 좋은 복소환기에 슬포닐기가 결합 기를 의미하며, 예를 들면 4-퀴놀릴슬포닐기, 8-테트라히드로퀴놀릴슬포닐기 등을 바람직한 예로서 들 수 있다.

또한, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기란, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아미노슬포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시슬포닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기를 나타낸다.

치환되어 있어도 좋은 카르복실기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아실기에 옥시기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 메틸카르보닐옥시기, 에틸카르보닐옥시기, 이소프로필카르보닐옥시기, 페닐카르보닐옥시기, 시클로헥실카르보닐옥시기 등을 들 수 있다.

저급알콕시알킬기란 전기 저급알콕시기에 저급알킬기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 메톡시메틸기, 메톡시에틸기, 부톡시메틸기, 1-에톡시에틸기, 1-(이소프로록시)에틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급알콕시알킬기의 알콕시기 또는 알킬의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급히드록시알킬기란 전기 저급알킬기에 1개 이상의 히드록시기가 치환된 기를 의미하며, 예를 들면 히드록시메틸기, 2-히드록시에틸기, 1-히드록시에틸기, 3-히드록시- $n$ -프로필기, 2,3-디히드록시- $n$ -부틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급히드록시알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기로 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급아미노알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아미노기에 전기 저급알킬기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 t-부틸아미노메틸기, 아미노메틸기, 2-아미노에틸기, 벤질아미노메틸기, 메틸아미노메틸기, 2-메틸아미노에틸기, 등을 들 수 있다. 또한 저급아미노알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급카르복실알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 카르복실기에 전기 저급알킬기가 결합된 기로, 예를 들면, 아세틸옥시틸기, 2-아세틸옥시에틸기, 에틸카르보닐옥시메틸기, 시클로헥실카르보닐옥시메틸기, 시클로프로필카르보닐옥시메틸기 이소프로필카르보닐옥시메틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급카르복실알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급카르보닐아미노알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아실기에 전기 저급아미노알킬기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면, 아세틸아미노메틸기, t-부틸옥시카르보닐아미노메틸기, 에틸카르보닐아미노메틸기, 에틸카르보닐아미노메틸기, 세틸아미노에틸기, 벤질옥시카르보닐아미노에틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급카르보닐아미노알킬기의 아미노기 또는 옥기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬티오기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 메틸오기, 에틸티오기, 이소프로필티오기, t-부틸티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬티오기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 티오기가 결합된 기를 의미하며 예를 들면 시클로프로필티오기, 시클로부틸티오기, 시클로펜틸티오기, 시클로헥실티오기 등을 들 수 있다.

치환티어 있어도 좋은 아릴티오기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 아릴기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 페닐티오기, 1-나프틸티오기, 2-나프틸티오기 등을 들 수 있다.

치환티어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환티오기란 전기의 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 소환기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 4-퀴놀릴티오기, 8-테트라히드로퀴놀릴티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 슬포닐옥시기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기에 옥시기가 결합된 기로, 예를 들면 p-톨루엔슬포닐옥시기, 메탄슬포닐옥시기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 옥시기가 결합된 기로, 예를 들 시클로프로필옥시기, 시클로펜틸옥시기, 4-아미노시클로헥실옥시기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환옥시기란 전기의 치환되어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환기에 옥시기가 결합된 기를 의미하며, 예를 들면 4-퀴놀릴옥시기, 8-테트라히드로퀴놀릴옥시기 등을 들 수 있다.

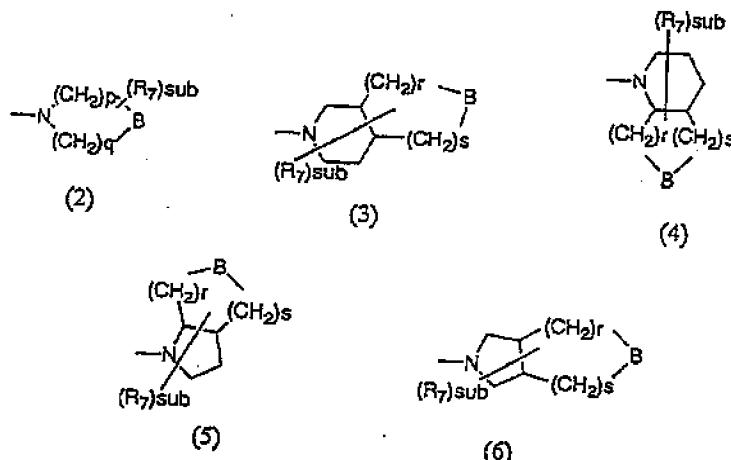
치환되어 있어도 좋은 실릴기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기 또는 치환되어 있어도 좋은 아릴기가 동일 또는 2이한 1~3개 결합된 실릴기를 나타내며, 예를 들면 트리메틸실릴기, 트리에틸실릴기, t-부틸디메닐실릴기, t-부틸디페닐릴기, 트리이소프로필실릴기 등을 들 수 있다.

또한,  $-(CH_2)_m-$  부분 및  $-(CH_2)_n-$  부분에서 치환되어 있어도 좋은 치환기로서는 전기 아릴기의 치환기로서 기재된 것과 같은 것을 볼 수 있다.

본 발명 화합물은 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 형성할 수 있으며, 이와 같은 염으로서 예를 들면 염산염, 브롬화수산염, 요드화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등의 무기산염; 산화산염, 옥살산염, 푸밀산염, 말레인산염, 젖산염, 타르트산염, 시트르산염, 아세트산염, 글리콜산염, 메탄슬픈산염, 톨루엔슬픈산염 등의 유기산염을 들 수 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 수화물을 형성할 수 있다. 더욱이, 본 발명 화합물은 각종의 입체구조를 갖 수 있으며, 예를 들면 키랄(chiral) 탄소원자를 중심으로 생각할 때, 그의 절대배치는 D체, L체, DL체의 어느 것이어도 좋다. 이를 화합물도 본 발명에 포함된다. 특히, 일반식(1)중의 치환페닐알라닌 잔기중의 키탈 탄소원자의 절대배치는 L체가 비직하다.

일반식(1)로 표시되는 화합물에 있어서,  $R_3$ 의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 예를 들면 벤질기, 나프틸기 등을 나타내는 화합물, 특히  $R_3$ 가 1-나프틸메틸, 2-페네틸벤질기, 3-브로모나나프틸기, 1-이소퀴놀릴기, 2,3-디메톡시벤질기 또는 6-히드록시나나프틸기인 화합물은 의약으로서 특히 우수한 효과를 나타내며, 본 발명의 일부를 구성한다.

또한, 일반식(1)에 있어서,  $R_2$ 가 기 (2)~(6)



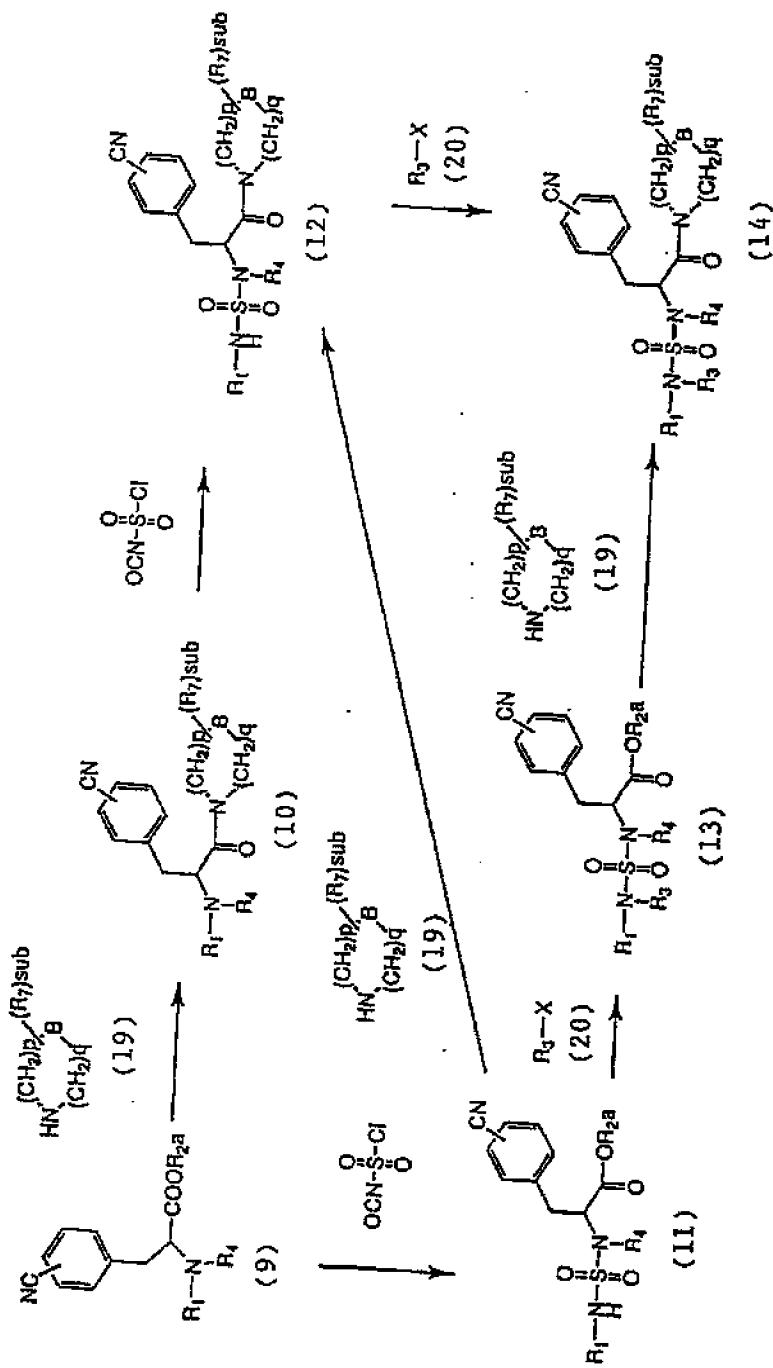
[식증,  $(R_7)_{sub}$ ]는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어  
어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은  
급알록시기, 치환되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 허드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아  
기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자,  
환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기, 저급알록시알킬기, 저급허드록시알킬기, 저  
아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타낸다. 모든 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 ND

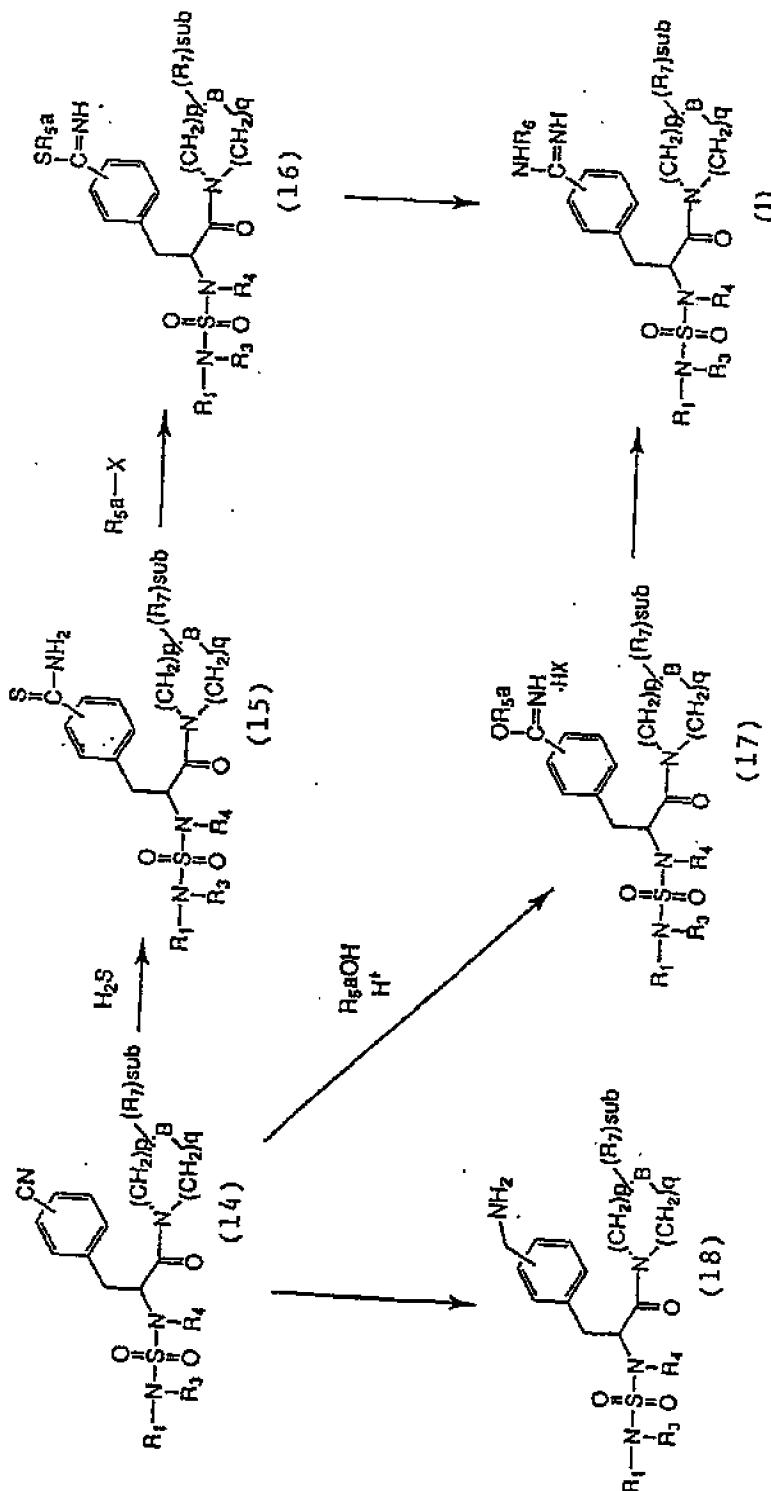
8 (여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 촉합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)를 나타내며,  $p$  및  $q$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다;  $r$  및  $s$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다]의 어느 하나인 화합물, 그 중에서도  $R_2$ 가 특히 기(2)인 경우, 특히 치환되어 있어도 좋은 피페라지닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 피페리디닐기인 화합물, 보다 바람직하기로는  $R_2$ 가 N-아세틸피페라지닐기, 4-메틸피페리디닐기, N-(N,N-디메틸아미노로보닐)피페라지닐기, 메탄슬포닐피페라지닐기, 벤젠슬포닐피페라지닐기, p-톨루엔슬포닐피페라지닐기인 화합물도 의도으로서 우수한 효과를 나타내며 본 발명에 포함된다.

또한, 일반식(1)에 있어서,  $R_5$ 가  $-C(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 호합물, 특히  $-C(=NH)NH_2$ 인 화합물도 바람직한 태양으로서 들 수 있다.

더욱이 상기에서 나타낸  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_5$ 의 바람직한 치환기를 동시에 2개 또는 3개 갖는 화합물은 특히 바람직한 화합물로  
볼 수 있다.

다음에 일반식(1)로 표시되는 슬파미드 유도체의 제조방법에 대하여 설명한다. 본 발명 화합물은 목적으로 하는 화합물이 적합한 반응의 조합에 의해 제조할 수 있으며, 아래에 대표적인 반응 스킴을 식으로 나타내나, 여하의 방법에만 한정되는 것은 아니다.





(식중,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $(R_7)_{sub}$ , B, p 및 q는 전기와 동일한 의미를 나타내고,  $R_{2a}$ 는 수소원자 또는 저급알킬기를, R는 저급알킬기를, X는 할로겐원자, 헤드록시기, 암칸슬포닐기, 아릴슬포닐기 등의 이탈기를 나타낸다).

상기 반응스킴에 있어서, 일반식(1), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17) 및 (18)은 문현 미기재의 신규화합물이다. 6  
반식(3)의 화합물은 예를 들면 일본국 특표평5-503300호 공보에 기재된 방법에 동일하게 하여 제조할 수 있다.

일반식(10)의 화합들은 일반식(9)의 화합물 및 일반식(19)의 화합물을 축합반응시킴으로서 얻을 수 있다. 여기서, 사용되는 축합반응으로서는 예를 들면, 통상 사용되는 활성에스테르법, 산무수물법, 아지드법, 산클로라이드법, 각종 축합제 등, 7  
“트리드 합성의 기초와 실제”(1985년 丸善 발행)에 나타난 방법 등을 들 수 있다. 사용되는 축합제로서는 N,N-디시클로헥실 카르보디이미드(DCC), 수용성 카르보디이미드(WSCl), 카르보닐디이미다졸(CDI), 디페닐포스포릴아지드(DPPA), Bop 7

약, Pybop 시약 등, 통상 사용되는 시약을 들 수 있다. 일반식(19)의 화합물은 통상 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~10.0 당량, 바람직하기로는 1.0~5.0당량 사용한다.

일반식(11)의 화합물은 일반식(9)의 화합물로부터, 적당한 용매중, 염기존재하 또는 부존재하에서 적당한 알코올류 및 여울면 클로로슬포닐이소시아네이트 등의 이소시아네이트류를 반응시킴으로서 카르바메이트 화합물을 얻는다. 여기서 사용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 에틸아세테이트 등을 들 수 있으며, 또한 염기로서는 트리에아민, 피리딘 등의 유기 염기를 들 수 있다. 또한 알코올류로서는 t-부틸알코올, 벤질알코올 등이 사용되며, 또한 클로로슬포닐이소시아네이트 대신에 포스겐 등을 사용하여 반응시킬 수 있다. 이 반응은 통상 -80°C~30°C의 온도조건하, 0.1~2시간 반응에서 수행될 수 있다. 이 반응에서, 사용되는 이소시아네이트류는 통상 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~5.0당량, 바람직하기로는 1.0~1.2당량 사용되며, 알코올류는 1.0~5.0당량, 바람직하기로는 1.0~1.2당량 사용된다. 얻어진 카르바메이트 화합물은 탈보호함으로서 아민화합물로 유도할 수 있다.

일반식(12)의 화합물은 상기 일반식(11)의 화합물을 얻을 때와 동일한 반응을 일반식(10)의 화합물로부터 행하든가, 또는 상기 일반식(10)의 화합물을 얻을 때와 동일한 축합반응을 일반식(11)의 화합물로부터 행함으로서 얻을 수 있다.

일반식(13)의 화합물은 일반식(11)의 화합물로부터 통상 사용되는 알킬화, 아릴화 반응에 의해 얻어진다. 즉, 적당한 용매중, 디에톡시아자디카르복실레이트(DEAD)-트리페닐포스핀 등에 의해 활성화한 일반식(20)으로 표시되는 알코올류(X가 드록시인 경우)를, 또는 염기 존재 또는 부존재하에서 일반식(20)으로 표시되는 할라이드 화합물 등(X가 할로겐원자 등인 경우)을 반응시킴으로서 얻어진다. 알코올류인 일반식(20)의 화합물로서는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 페놀, 벤질알코올 2,3-디메톡시벤질알코올, 1-나프탈렌메탄올, 3-브로모-1-나프탈렌메탄올, 2-페네틸벤질알코올 등, 바람직하기로는 2, 디메톡시벤질알코올, 1-나프탈렌메탄올, 2-페네틸벤질알코올 등을 들 수 있으며, 할라이드 화합물인 일반식(20)의 화합물로서는, 예를 들면 벤질브로마이드, 1-나프틸메틸브로마이드 등, 바람직하기로는 벤질브로마이드 등을 들 수 있다. 이 공정에서 사용되는 용매로서는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 벤젠 등을 들 수 있으며, 할라이드 화합물 등을 반응시키는 경우에 사용하여도 좋은 염기로서는 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다. 반응온도는 -80°C~100°C, 반응시간은 1~240시간의 범위에서 행할 수 있다. 또한 일반식(20)의 화합물은 통상 일반식(11)의 화합물에 대하여 1.0~5.0당량의 범위에서 사용할 수 있다.

일반식(14)의 화합물은 상기 일반식(11)의 화합물로부터 일반식(13)의 화합물로 얻은 경우와 동일한 반응을 일반식(12)의 화합물에 적용함으로서, 또는 상기 일반식(9)의 화합물로부터 일반식(10)의 화합물을 얻는 경우와 동일한 축합반응을 일반식(13)에서 행함으로서 제조할 수 있다.

일반식(15)의 화합물은 적당한 용매중, 염기 존재하 또는 부존재하에서 일반식(14)의 화합물에 황화수소를 반응시킴으로서 얻을 수 있다. 여기서 사용되는 용매로서는 피리딘, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올 등을 들 수 있으며, 염기를 사용하는 경우, 염기로서는 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸아민 등을 들 수 있다. 반응온도는 0~100°C, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 행할 수 있다.

일반식(16)의 화합물은 일반식(15)의 화합물로부터 적당한 용매중, 염기 존재하 또는 부존재하에서 알킬할라이드류를 반응시킴으로서 제조할 수 있다. 알킬할라이드류로서는, 예를 들면 메틸아이오다이드, 에틸아이오다이드 등, 바람직하기로는 메틸아이오다이드 등을 들 수 있다. 이 공정에서 사용될 수 있는 용매로서는 아세톤, 메탄올, 아세토나트릴, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있으며, 염기를 사용하는 경우는 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸아민 등의 염기를 사용할 수 있다. 반응온도는 0~100°C의 온도조건하, 0.1~10시간에서 행할 수 있다. 또한, 여기서 사용하는 알킬할라이드류는 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~20.0당량의 범위에서 사용할 수 있다.

일반식(17)의 화합물은 일반식(14)의 화합물에 저급알코올 용매중, 강산을 가함으로서 얻을 수 있다. 여기서 사용되는 저급알코올 용매란 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올 등을 들 수 있다. 또한 강산으로서는 염산, 황산, 질산, 아세트산 p-톨루엔슬픈산, 메탄슬픈산 등, 또는 이들의 혼합산을 사용할 수 있다. 강산은 일반식(14)의 화합물에 대하여 1~1000당량, 바람직하기로는 100~300당량으로 사용할 수 있다. 반응온도는 -30~30°C, 반응시간은 1~48시간의 범위에서 행할 수 있다.

일반식(1)의 화합물은 적당한 용매중, 일반식(16)의 화합물에 암모늄염류 또는 알킬암모늄염류를 반응시키던가, 일반식(17)의 화합물에 암모니아를 반응시킴으로서 얻어진다. 여기서 사용되는 암모늄염류로서는, 예를 들면 히드록시암모늄아세테이트 등을 들 수 있고, 통상 일반식(16)의 화합물에 대하여 1.0~2.0당량 사용된다. 알킬암모늄염류로서는, 예를 들면 메틸암모늄아세테이트 등을 들 수 있고, 통상 일반식(16)의 화합물에 대하여 1.0~2.0당량의 범위에서 사용될 수 있다. 공정에서 반응온도는 0~100°C, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 수행할 수 있다.

또한, 본 발명 화합물의 일부를 구성하는 일반식(18)의 화합물은 일반식(14)의 화합물로부터 통상 행하여지는 환원반응을 행함으로서 제조할 수 있다. 여기서 사용되는 환원반응으로서는, 예를 들면 백금, 팔라듐, 탄소-팔라듐, 탄소-백금, 라네닉릴 등의 촉매존재하에서 수소를 침가시키는 방법 또는 염화주석, 아연, 황화나트륨, 알루미늄아말감, 염화제1크롬, 나트륨티오술페이트, 나트륨보로하이드라이드, 리튬알루미늄할라이드 등의 통상 사용되는 환원제를 사용하여 환원시키는 방법을 들 수 있다. 이 공정에서 반응온도는 -80~100°C, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 수행할 수 있다.

이와 같이 하여 얻어지는 일반식(1)의 화합물은 추출, 결정화, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의 통상의 화학조작에 의해 분리 정제할 수 있다. 본 발명 화합물은 적당한 부형제, 희석제, 보조제, 습윤제, 홀택제, 암체 등, 기타 향료, 착색제, 감자제, 방향제, 보존제 등과 함께 제제화할 수 있다. 예를 들면, 과립제, 세립제, 산제, 정제, 카밀제, 시럽제, 액제, 혼탁제, 제제, 동결건조제 등의 경우 또는 정맥내, 근육내 또는 피하투여 등의 주사제로서 사용할 수 있다. 또한 파프제, 연고제 등으로 제형화하여 경피 흡수제로서도 사용할 수 있다. 더욱이 좌제로서도 사용할 수 있다.

고령제제를 제조할 때에 사용되는 부형제로서는, 예를 들면 락토오즈, 자당, 전분, 탈크, 셀루로오즈, 덱스트린, 카오린, 산칼슘 등을 사용할 수 있다. 경구투여를 위한 액체제제, 즉 유제, 시럽제, 혼탁제, 액제 등은 일반적으로 사용되는 불활성인 희석제, 예를 들면 물 또는 식물유 등을 함유할 수 있다. 액체제제에 있어서는 젤라틴과 같은 흡수될 수 있는 물질의 1% 중에 할유시켜도 좋다. 비경구투여의 제제, 즉 주사제, 좌제 등의 제조에 사용되는 용제 또는 혼탁제로서는 예를 들면 물, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 벤질알코올, 에틸올레아이트, 레시틴 등을 들 수 있다. 좌제에 사용될 수 있는 기체로서는, 예를 들면 카카오 버터, 유화카카오 버터, 라우린 버터, 위 теб롤 등을 들 수 있다. 제제의 조제방법은 통상의 방법에 르면 좋다.

본 발명 화합물을 사람에 투여하는 경우는 환자의 연령, 성별, 병체, 체중, 증상, 체질 등에 따라 적당하게 선택할 필요가 있으나, 통상 일반식(1)의 화합물로서 1일 0.1~1800 mg, 바람직하기로는 1~600 mg의 범위를 1일 1회 또는 적당한 간격으로 2~3회 나누어 투여하여도 좋으며, 간헐 투여하여도 좋다.

### 실시예

이하, 본 발명을 참고에 및 실시예를 들어 더욱 상세히 설명하나, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.

참고예 1  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$ 의 합성  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-3-\text{아노페닐알라닌}$  2.45 g (8.44 mmol: 1.0 eq)를 디클로로메탄 30 mL 및 에탈아세테이트 30 mL에 용해하고, 수용성 카르보디이미드 염산염 (WSCl) 3.2 g (16.9 mmol: 2.0 eq) 및 아세틸피페라진 1.19 g (9.28 mmol: 1.1 eq)을 가하고, 그대로 2.5일간 교반하였다. 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 물은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척하였다. 무수 환산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 디클로로메탄→디클로로메탄증 메탄올 2.5%→5%→7.5%)하여  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  2.31 g (5.78 mmol: 수율 68%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.40(9H, s) 2.09(3H, d,  $J=4.95\text{Hz}$ )

2.92~3.27(2H, m) 3.33~3.72(8H, m) 4.82(1H, br) 5.39(1H, br)

7.33~7.56(4H, m)

참고예 2  $3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  염산염의 합성  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{세틸피페라지드}$  2.31 g (5.78 mmol: 1.0 eq)를 디클로로메탄 25 mL에 용해하고, 빙냉하 트리플루오로아세트산 25 mL를 하고, 그대로 16시간 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 블루엔으로 공비한 후, 잔류물에 4N-염산-디옥산 용액을 가하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 메탄올을 가하여 공비한 후, 에테르를 가하여 생성된 침전물을 여과한 후, 세척하고, 조하여 3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 2.2 g (5.3 mmol: 수율 92%)를 얻었다.

NMR (DMSO) :  $\delta$  : 2.08(3H, s) 3.14~3.77(10H, m)

4.80(1H, br) 7.42~7.87(4H, m)

참고예 3  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-4-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$ 의 합성 참고예 1과 유사한 방법으로 하여  $\text{Na}-(\text{tert}-\text{부틸옥시카르보닐})-4-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  2.0 g (4.99 mmol: 수율 73%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.39(9H, s) 2.09(3H, d,  $J=5.94\text{Hz}$ )

2.94~3.73(10H, m) 4.84(1H, br) 5.32(1H, br) 7.32(2H, d,  $J=8.09\text{Hz}$ )

7.58(2H, d,  $J=8.09\text{Hz}$ )

참고예 4 4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염의 합성 참고예 2와 유사한 방법으로 하여 4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 0.93 g (3.1 mmol: 수율 100%)를 얻었다.

실시에  $1\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성질소 기류하, 클로. 슬포닐이소시아네이트 2.02 g (14.3 mmol: 1.2 eq)을 디클로로메탄 20 mL에 용해하고,  $-40^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 로 한다. 디클로로탄 20 mL에 용해한  $tert\text{-부탄}$ 을 1.06 g (14.3 mmol: 1.2 eq)을 천천히 적하하고, 종료후,  $-40^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 에서 2.5시간 교하고,  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 하였다. 디클로로메탄 100 mL에 용해한  $3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  염산염 4 g (11.9 mm 1.0 eq) 및 트리에틸아민 4.33 g (4.28 mmol: 3.6 eq)를 천천히 적하하였다. 서서히 반응온도를 올려 실온으로 하고, 그로 20시간 교반한다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 끓은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척을 2회 행하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼: 로마토그래피(和光 C-200: 이동상 디클로로메탄  $\rightarrow$  디클로로메탄중 메탄 2%)하여  $\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  3.38 g (7.05 mmol: 수율 59%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.46(9H,s) 2.09(3H,d  $J=2.97\text{Hz}$ )

2.95~3.70(10H,m) 4.88(1H,br) 6.30(1H,br) 7.31~7.60(4H,m)

8.45~9.10(1H,br)

실시에  $2\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성  $\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  200 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 2 mL에 용해하고, 교반하면서 1-나프틸렌메탄을 66 mg (0.42 mmol: 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 110 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 가하였다. 디클로로메탄 1 mL에 용해한 디에틸아조디카르복실레이트 73 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 천천히 적하하고, 종료후, 실온에서 64시간 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼크로마토그래피(和光 200: 이동상 디클로로메탄  $\rightarrow$  디클로로메탄중 에틸아세테이트 20%  $\rightarrow$  60%  $\rightarrow$  75%)하여  $\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  170 mg (0.274 mmol: 수율 65%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.40(9H,s) 2.04(3H,d  $J=7.91\text{Hz}$ ) 2.50~3.57(10H,m)

4.39(1H,m) 5.35(2H,m) 6.21(1H,d  $J=7.59\text{Hz}$ ) 7.27~8.15(11H,m)

실시에  $3\text{Na-}(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성  $\text{Na-}(tert\text{-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  170 mg (0.274 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 1 mL 및 포화 염화수소 – 에탄 용액 5 mL에 용해하고, 20시간 방치하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 얻어진  $\text{Na-}(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-에톡시아미노카르보닐페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  ( $\text{Fab-Ms}$ : 566( $\text{M}+\text{H}$ ))를 포화 암모니아 – 에탄을 용액 5 mL에 용해하고, 1주일간 방치하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼크로마토그래피(和光 시리시아 DM1020: 이동상 에틸아세테이트 – 메탄 20%  $\rightarrow$  50%)하여  $\text{Na-}(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  120 mg (0.224 mmol: 수율 82%)를 얻었다.

$\text{Fab-Ms}$  : 537 ( $\text{M}+\text{H}$ )+NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.95(3H,brs) 2.63~3.60(10H,m) 3.83~4.02(1H,br)

4.15~4.32(1H,br) 4.35~4.57(1H,br) 6.60~8.10(13H,m)

실시에  $4\text{Na-}(디메틸아미노슬포닐)-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성  $3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  염산염 200 mg (0.59 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 20 mL에 용해하고, 빙냉하 천천히 디메틸슬파모일을 보라드 84.7 mg (0.59 mmol: 1.0 eq)을 적하하고, 실온으로 하면서 16시간 교반하였다. 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액, 끓은 염산, 물로 순차 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하여  $\text{Na-}(디메틸아미노슬포닐)-3\text{-시아노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  80 mg (0.2 mmol: 수율 33%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 2.09(3H,brd,  $J=5.28\text{Hz}$ ) 2.66(6H,brd,  $J=4.94\text{Hz}$ )

3.10~3.81(10H,m) 4.43(1H,dd  $J=16.83$  7.26Hz) 5.65(1H,d, $J=9.57\text{Hz}$ )

7.28~7.68(4H,m)

실시에  $5\text{Na-}(디메틸아미노슬포닐)-3\text{-아미디노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성 실시에 3과 유사한 방법으로 수출하여  $\text{Na-}(디메틸아미노슬포닐)-3\text{-아미디노페닐알라닌-4\text{-아세틸피페라지드}$  38 mg (0.09 mmol: 수율 46%)를 얻었다

NMR ( $\text{DMSO}$ ) :  $\delta$  : 1.97(3H,s) 2.50(6H,t, $J=1.82\text{Hz}$ ) 2.70~3.70(10H,m)

4.40(1H,br) 6.70~7.25(1H,br) 7.32~7.34(2H,d, $J=4.62\text{Hz}$ )

7.60~7.68(2H,m)

실시에 6 $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 1과 유사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 510 mg (1.06 mmol : 수율 71%)를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.46(9H,s) 2.09(3H,d J=3.96Hz)  
3.05(2H,d,J=7.26Hz), 3.00~3.20(1H,br) 3.25~3.78(7H,br) 4.90(1H,br)  
6.36(1H,dd,J=18.8 8.58Hz) 7.36(2H,d,J=8.09Hz) 7.60(2H,d,J=8.09Hz)  
8.65~9.25(1H,br)

실시에 7 $\alpha$ -(벤질(tert-부틸옥시카르보닐)아미노슬포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 : 사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(벤질(tert-부틸옥시카르보닐)아미노슬포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 80 mg (0.14 mmol : 수율 40%)를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.44(9H,s) 2.07(3H,brs) 2.70~3.63(10H,m)  
4.28~4.60(1H,br) 4.80(2H,brs) 6.23(1H,brs) 7.16~7.70(9H,m)

실시에 8 $\alpha$ -(벤질(tert-부틸옥시카르보닐)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 : 사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(벤질(tert-부틸옥시카르보닐)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 0.8 (1.4 mmol : 수율 50%)를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.46(9H,s) 2.08(3H,s) 2.55~3.60(10H,m)  
4.19~4.42(1H,m) 4.75~4.89(2H,m) 6.11(1H,d,J=7.26Hz)  
7.25~7.71(9H,m)

실시에 9 $\alpha$ -(벤질아미노슬포닐)-4-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(벤질아미노슬포닐)-4-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 52 mg (0.107 mmol : 수율 87%)를 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.97(3H,s) 2.75~3.85(12H,m) 4.38(1H,m)  
7.19~7.90(12H,m)

실시에 10 $\alpha$ -(벤질아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(벤질아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 600 mg (1.23 mmol : 수율 87%)를 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.75~3.60(10H,m) 3.57(1H,d,J=14.84Hz)  
3.78(1H,d,J=14.85Hz) 4.41(1H,m) 6.30~7.43(7H,m) 7.55~7.80(2H,m)

실시에 11 $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 170 mg (0.27 mmol : 수율 65%)를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.47(9H,s) 2.24~2.62(2H,m) 2.73~3.55(8H,m)  
3.98~4.24(1H,m) 4.99(2H,d,J=2.99Hz) 6.28(1H,brs) 7.10~8.00(11H,m)

실시에 12 $\alpha$ -(2-나프틸메틸아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\alpha$ -(2-나프틸메틸아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 116 mg (0.21 mmol : 수율 78%)를 얻었다.

Fab-Ms : 537(M+H)+ NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.76~4.00(10H,m) 4.47(1H,m)  
7.32~7.92(11H,m)

실시에  $13\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-시클로헥실에틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 흡 실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-시클로헥실에틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라 닌-4-아세틸피페라지드 200 mg (0.34 mmol : 수율 80%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 0.80~1.78(13H,m) 1.50(9H,s) 2.10(3H,br)

2.94~3.70(12H,m) 4.68~4.88(1H,br) 6.14~6.30(1H,br) 7.40~7.76(4H,m)

실시에  $14\text{Na}$ -(2-시클로헥실에틸아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(2-시클로헥실에틸아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 100 mg (0.197 mmol : 수율 58%)를 얻었다.

Fab-Ms : 507(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 0.60~0.76(13H,m) 1.99(3H,s) 2.28~3.65(12H,m)

4.36~4.50(1H,m) 7.24~7.76(4H,m)

실시에  $15\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합 실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라 닌-4-아세틸피페라지드 250 mg (0.42 mmol : 수율 99%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.47(9H,s) 1.80~2.01(2H,m) 2.07(2H,brd,J=4.87Hz)

2.54~2.70(2H,m) 2.84~3.67(12H,m) 4.46~4.82(1H,m) 5.98~6.10(1H,m)

7.10~7.76(9H,m)

실시에  $16\text{Na}$ -(3-페닐-n-프로필아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(3-페닐-n-프로필아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 130 mg (0.25 mmol : 수율 60%)를 얻었다.

Fab-Ms : 515(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 1.53~1.70(2H,m) 1.98(3H,s) 2.30~2.63(2H,m)

2.75~3.55(12H,m) 4.38(1H,dd,J=7.26 7.26Hz) 7.10~7.72(9H,m)

실시에  $17\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피 페라지드 250 mg (0.38 mmol : 수율 92%)를 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.36(9H,s) 2.09(3H,brd,J=5.61Hz) 2.74~3.57(10H,m)

4.60~4.78(3H,m) 6.14(1H,brd,J=8.58Hz) 7.18~7.75(13H,m)

실시에  $18\text{Na}$ -(2-페닐벤질아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(2-페닐벤질아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 90 mg (0.16 mmol : 수율 41%) 얻었다.

Fab-Ms : 563(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 1.98(3H,s) 2.56~3.88(12H,m) 4.30~4.45(1H,m)

7.10~7.68(13H,m)

실시에  $19\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 230 mg (0.34 mmol : 수율 82%)를 얻었다.

Fab-Ms : 662(M+H)+ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.42(9H,s) 2.07(3H,brd,J=4.39Hz) 2.70~3.60(10H,m)

4.38~4.55(1H,m) 4.77(2H,s) 6.25(1H,brd, J=7.31Hz) 6.80~7.75(13H,m)

실시에  $20\text{Na}$ -(3-페닐옥시벤질아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방

으로 수행하여  $\text{Na}-(3\text{-페닐옥시벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드 } 138 \text{ mg (0.24 mmol : 수율 68%)}$ 을 얻었다.

Fab-Ms : 579(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 1.96(3H,s) 2.74~3.80(12H,m) 4.30~4.50(1H,m)  
6.80~7.70(15H,m)

실시에 21 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$ 를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 1.47(9H,s) 2.04(3H,d,J=3.90Hz) 2.60~3.78(10H,m)  
4.10~4.55(1H,m) 4.70~5.04(2H,m) 6.25~6.37(1H,m) 7.20~7.88(13H,m)

실시에 22 $\text{Na}-(4\text{-페닐벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(4\text{-페닐벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드 } 90 \text{ mg (0.16 mmol : 수율 38%)}$ 을 얻었다.

Fab-Ms : 563(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 1.96(3H,s) 2.64~3.90(12H,m) 4.34~4.50(1H,m)  
7.12~7.80(14H,m)

실시에 23 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌 에틸에스테르}$ 의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 } 245 \text{ mg (0.46 mmol : 수율 91%)}$ 을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 1.20(3H,t,J=7.10Hz) 1.46(9H,s) 2.80~3.02(2H,m)  
3.75~3.90(1H,m) 3.92~4.18(2H,m) 5.24(1H,d,J=16.49Hz)  
5.45(1H,d,J=16.50Hz) 5.95(1H,d,J=6.6Hz) 7.18~8.18(11H,m)

실시에 24 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페네틸벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페네틸벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌}-4\text{-세틸피페라지드 } 340 \text{ mg (0.50 mmol : 수율 100%)}$ 을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 1.39(9H,s) 2.06(3H,m) 2.78~3.67(14H,m)  
4.56~4.90(3H,m) 6.08(1H,d,J=8.28) 7.05~7.77(13H,m)

실시에 25 $\text{Na}-(2\text{-페네틸벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$ 의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(2\text{-페네틸벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드 } 179 \text{ mg (0.30 mmol : 수율 72%)}$ 을 얻었다.

Fab-Ms : 591(M+H)+ NMR (DMSO) :  $\delta$  : 1.96(3H,brs) 2.70~4.00(16H,m) 4.40~4.55(1H,br)  
7.04~7.88(14H,m)

실시에 26 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌 에틸에스테르}$ 의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 } 130 \text{ mg (0.22 mmol : 수율 44%)}$ 을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 1.18(3H,t,J=7.31Hz) 1.38(9H,s) 3.06(2H,d,J=5.85Hz)  
4.02~4.13(1H,m) 4.12(2H,q,J=6.82Hz) 4.77(2H,dd,J=26.8 17.06Hz)  
5.95(1H,d,J=6.82Hz) 7.16~7.60(13H,m)

실시에 27 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노슬포닐})-3\text{-시아노페닐알라닌 에틸에스테르}$ 의 합성실시에

와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 270 mg (0.46 mmol: 수율 93%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.20(3H,t,J=7.07Hz) 1.44(9H,s) 2.90~3.14(2H,m)

3.88~4.00(1H,m) 4.04~4.10(2H,q,J=7.31Hz) 4.77(2H,dd,J=43.4 15.6Hz)

5.97(1H,d,J=6.35Hz) 6.80~7.60(13H,m)

실시에 28 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페네틸벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-페네틸벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 180 mg (0.30 mmol: 수율 61%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.16(3H,t,J=7.07Hz) 1.36(9H,s) 2.72~3.05(6H,m)

3.90~4.00(1H,m) 4.09(2H,q,J=7.31Hz) 4.73(2H,d,J=3.41Hz)

5.87(1H,d,J=6.82Hz) 7.00~7.53(13H,m)

실시에 29 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 230 mg (0.40 mmol: 수율 81%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.15(3H,t,J=7.09Hz) 1.51(9H,s) 2.90~3.10(2H,m)

3.88(1H,dd,J=5.94 5.94Hz) 4.00~4.09(2H,m) 4.85(2H,dd,J=64.33 15.51Hz)

5.92(1H,d,J=6.6Hz) 7.28~7.70(13H,m)

실시에 30 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-2-(파블리딘-1-일카르보닐)-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르의 합성 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 200 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 2 mL에 용해하고, 고반하면서 3-페닐-2-(파블리딘-1-일카르보닐)-n-프로필알코올 117 mg (0 mmol: 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 92 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)를 가했다. 디클로로메탄 1 mL에 용해한 디에틸아조디카트실레이트 87 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)을 천천히 적하하고, 종료후, 실온에서 5일간 고반했다. 60°C에서 가열하고, 5시간 반하고, 다시 용매를 물로로포름으로 대체하고, 5시간 환류 고반했다. 감압하에서 용매를 제거하고, 진류물을 칼럼크로마그래피(和光 C-200: 이동상 에틸아세테이트 : n-헥산 = 1 : 1 → 2 : 1)하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-2-(파블리딘-1-일카르보닐)-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 45 mg (0.073 mmol: 수율 15%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.15~1.35(3H,m) 1.40~1.85(4H,m)

1.49 및 1.50(9H,2xs) 2.47~2.66(1H,m) 2.70~3.00(2H,m) 3.04~3.54(6H,m)

3.30~4.54(5H,m) 6.06~6.20(1H,m) 7.10~7.68(9H,m)

실시에 31 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$ 의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  68 mg (0.10 mmol: 수율 24%)을 얻었다.

Fab-Ms : 696(M+Na)+ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.51(9H,s) 2.00~2.13(2H,m) 2.28~2.47(2H,m)

2.80~3.62(12H,m) 3.88~4.00(1H,m) 4.64~4.80(1H,m)

6.15~6.27(1H,m) 7.14~7.80(14H,m)

실시에 32 $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}$  에틸에스테르 219 mg (0.37 mmol: 수율 74%)을 얻었다.

Fab-Ms : 614(M+Na) +NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.15(3H,t,J=7.09Hz) 1.46(9H,s) 2.28~2.41(2H,m)

3.06~3.20(2H,m) 3.52~3.65(2H,m) 3.93(1H,t,J=7.76Hz)

4.01~4.17(2H,m) 4.24(1H,dd,J=13.2 6.27) 5.92(1H,d,J=7.26Hz)

7.15~7.56(14H,m)

실시에 33 $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2,2-디페닐에틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  200 mg (0.43 mmol: 1.0 eq)을 1.로로포름 4 mL에 용해하고, 교반하면서 2,2-디페닐에탄올 256 mg (1.29 mmol: 3.0 eq) 및 트리페닐포스핀 238 mg (1. mmol: 3.0 eq)을 가했다. 클로로포름 1 mL에 용해한 디에틸아조디카르복실레이트 225 mg (1.29 mmol: 3.0 eq)을 천천 적하하고, 종류후, 5시간 환류 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 쿨로로페탄 : 에틸아세테이트 = 1 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2)하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2,2-디페닐에틸)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  255 mg (0.38 mmol: 수율 90%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.56(9H,s) 2.03(3H,d,J=7.92Hz) 2.55~3.81(14H,m)

5.10~5.28(1H,br) 7.32~7.70(14H,m)

실시에 34 $\text{Na}$ -(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐)-3-카르보티오아미드페닐알라닌-4-아세틸피라지드의 합성  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{시아노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  390 mg (0.62 mmol)을 피리딘 3 mL와 트리에틸아민 6 mL의 혼합액에 넣고, 실온하 활화수소가스를 30분간 버블링한 후 3일간 방치하였다. 반응용액에 물 40 mL 및 에틸아세테이트 40 mL를 가하고, 2N HCl을 가하고, 수증을 pH 4로 한 후에 능액하였다. 유기층은 1N HCl, 이어서 물로 세척한 후에 무수 황산나트륨상에서 건조후, 감압 증류하고, 얻어진 잔사를 칼럼크로마토그래피(富士시리시아화학 NH-DM-1020 : 이동상 에틸아세테이트중 메탄올 9%)하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{카르보티오아미드페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  301 mg (0.45 mmol: 수율 73%)을 얻었다.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.40(9H,s) 2.08(3H,s) 2.99~3.80(10H,m)

3.48(3H,s) 4.72~4.95(3H,m) 5.18(1H,d J=7Hz)

5.21(1H,d J=7Hz) 6.16(1H,brd J=8Hz) 6.96~7.70(10H,m)

실시에 35

$\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$ 의 합성

$\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{카르보티오아미드페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  165 mg (0.25 mmol)을 아세톤 2 mL에 혼탁하고, 메틸아이오다이드 353 mg를 가하고, 50분간 가열 환류하였다. 반응액 감압하 증류하고, 얻어진 잔사에 메탄올 2 mL와 암모늄아세테이트 29 mg를 가하고, 4시간 가열 환류한 후, 반응액을 감압 증류하고, 얻어진 잔사를 칼럼크로마토그래피(富士시리시아화학 NH-DM-1020 : 이동상 에틸아세테이트중 메탄올 9%후 메틸렌클로라이드중 메탄올 9%)하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  101 mg (0.16 mmol: 수율 63%)을 얻었다.

NMR ( $\text{DMSO}$ ) :  $\delta$  : 1.29(9H,s) 1.97(3H,s) 2.85~3.60(10H,m) 3.36(3H,s)

4.58(1H,m) 4.71(2H,s) 5.20(2H,s) 6.93~8.31(12H,m)

실시에 36 $\text{Na}$ -(2-히드록시벤질)아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$ 를 메탄올 1 mL에 넣고, 4N HCl 이 아세테이트 용액 1 mL를 가하고, 17시간 실온에서 교반한다. 반응액을 감압 증류하여  $\text{Na}-(2-\text{히드록시벤질)아미노슬포닐}-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  염산염을 얻었다.

NMR ( $\text{DMSO}$ ) :  $\delta$  : 1.97(3H, s), 2.80~3.80(12H, m), 4.50~4.60(1H, m),

6.71~9.48(15H, m).

이중의 17 mg (0.032 mmol)을 남기고, 나머지 부분을 칼럼크로마토그래피(富士시리시아화학 NH-DM-1020 : 이동상 메틸렌클로라이드중 메탄올 20%)하여  $\text{Na}-(2-\text{히드록시벤질)아미노슬포닐})-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{아세틸피페라지드}$  :

mg (0.106 mmol: 수율 합하여 90%)을 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.94(3H,s) 2.50~3.60(10H,m) 3.84(2H,s)

4.45~4.47(1H,m) 5.00~6.60(6H,br) 6.69~7.72(8H,m)

실시에 37Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌 4-메탄슬포닐피페라지드의 합  
Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 6.46 g (12.02 mmol)을 0  
탄을 40 mL에 용해하고, 2N-NaOH 40 mL를 가하였다. 실온에서 16시간 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 시트르산을  
가하여 pH=3~4까지 산성화하여 고체를 생성시켰다. 상층액을 제거하고, 에틸아세테이트 : 물 : 메탄올 = 30 : 10 : 1의  
합액을 가한 후, 에틸아세테이트총만을 분리하여 무수 아세트산나트륨에서 건조하였다. 감압하에서 용매를 제거하여 Na  
(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌 5.74 g (94%)을 얻었다.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.34(9H,s) 3.01~3.16(2H,m) 4.01(1H,t,J=5.4Hz)

5.34(2H,s) 7.34~7.94(11H,m)

얻어진 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌 1 g (1.962 mmol)을 디클로로메  
50 mL에 용해하고, 빙냉 하, 디메틸아미노파리딘 480 mg (3.924 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이  
미드 염산염 753 mg (3.924 mmol), 1-메탄슬포닐피페라진 염산염 591 mg (2.945 mmol)을 가하고, 3시간 교반하였디  
를을 가하고 디클로로메탄으로 추출하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 물은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척하였  
다. 무수 아세트산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(이동상 에틸아세  
이트 : n-헥산 = 1 : 1)로 정제하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노슬포닐)-3-시아노페닐알라닌 4-메  
슬포닐피페라지드 300 mg (23%)을 얻었다.

이하, 유사하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
37			CDCl <sub>3</sub> : 1.34(9H,s) 2.17~2.23(1H,m) 2.60(3H,s) 2.64~2.67(2H,m) 2.77~2.97 (5H,m) 3.45~3.48(2H,m) 4.32~4.34(1H,m) 5.28(2H,m) 6.08(1H,d,J=7.80Hz) 7.19~7.50(8H,m) 7.76~8.02(3H,m)
38			CDCl <sub>3</sub> : 1.40(9H,s) 2.76~3.52(10H,m) 4.50~4.53(1H,m) 5.36(2H,s) 7.38~ 8.07(12H,m)
39			CDCl <sub>3</sub> : 0.81~1.01(4H,m) 1.42(9H,s) 2.49~2.73(2H,m) 2.87~2.93(3H,m) 3.20~3.58(6H,m) 4.32(1H,bs) 5.37(2H,q,J=13.1Hz) 6.03(1H,d,J=7.7Hz) 7.36~8.14(11H,m)
40			CDCl <sub>3</sub> : 1.42(9H,s) 2.45~3.18(8H,m) 2.83(6H,s) 3.30~3.56(2H,m) 4.29~4.31 (1H,m) 5.27~5.43(2H,m) 6.06(1H,d,J=7.4Hz) 7.30~8.14(11H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
41			CDCl <sub>3</sub> : 1.41(9H,s) 2.65~3.51(10H,m) 3.73(3H,s) 4.32(1H,q,J=13.3) 5.33~5.37 (2H,m) 6.02(1H,d,J=7.5Hz) 7.30~8.10(11H,m)
42			CDCl <sub>3</sub> : 1.42(9H,s) 1.78~1.86(1H,m) 2.15~2.97(7H,m) 3.14(2H,s) 3.40~3.65 (2H,m) 3.74(3H,s) 4.28~4.34(1H,m) 5.32~5.37(2H,m) 6.11(1H,d,J=7.4Hz) 7.32~ 8.18(11H,m)
43			CDCl <sub>3</sub> : 1.42(9H,s) 2.46~2.75(2H,m) 2.85~2.92(3H,m) 3.22~3.58(5H,m) 4.27~ 4.31(1H,m) 5.27~5.44(2H,m) 6.07(1H,d,J=7.5Hz) 7.27~8.15(11H,m)
44			CDCl <sub>3</sub> : 1.25~1.53(6H,m) 1.43(9H,s) 2.68~2.72(2H,m) 2.80~2.82(1H,m) 2.89~ 2.92(1H,m) 3.17~3.25(1H,m) 3.50~3.57(1H,m) 4.33~4.35(1H,m) 5.26~5.38 (2H,m) 6.21(1H,d,J=7.3Hz) 7.30~8.11(11H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)

45			CDCI3 : 1.30(4.5H,s)1.40(4.5H,s)2.29-4.72(9H,m)5.20-5.34(2H,m)6.17(0.5H,d,J=7.4Hz)6.26(0.5H,d,J=7.4Hz)7.17-7.88(15H,m)
46			CDCI3 : 1.44(9H,s)1.96-2.55(4H,m)2.27(3H,d,J=10.2Hz)2.83-3.03(4H,m)3.45-3.71(4H,m)4.24-4.36(1H,m)5.31-5.36(2H,m)7.36-8.10(11H,m)
47			CDCI3 : 1.41(9H,s), 1.48(9H,s)2.65-2.70(3H,m)2.82-2.92(2H,m)3.01-3.18(2H,m)3.32-3.44(3H,m)4.32(1H,q,J=6.9Hz)5.35(2H,q,J=13.0Hz)6.09(1H,d,J=7.5Hz)7.30-8.10(11H,m)
48			CDCI3 : 0.90(3H,t,J=6.63Hz)1.43(9H,s)2.61-2.70(3H,m)2.83-2.96(2H,m)3.13-3.26(2H,m)3.34-3.51(3H,m)4.14-4.22(2H,m)4.31-4.38(1H,m)5.32-5.39(2H,m)6.16(1H,d,J=7.38Hz)7.29-7.39(3H,m)7.50-7.61(5H,m)7.85-8.11(3H,m)
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
49			CD3OD : 1.42(9H,s) 2.80-2.98(5H,m)3.30-3.33(2H,m)3.49-3.56(2H,m)3.61-3.70(1H,m)4.41-4.46(1H,m)5.29-5.40(2H,m)6.26-6.28(1H,m)6.58(1H,d,J=8.54Hz)6.72-6.74(1H,m)7.35-7.38(3H,m)7.51-7.58(5H,m)7.84-7.91(2H,m)8.09-8.24(2H,m)
50			CDCI3 : 1.44(9H,s)2.07-2.13(3H,m)2.25(3H,s)2.31-2.36(1H,m)2.64-2.70(1H,m)2.82-2.99(3H,m)3.37-3.61(2H,m)4.36-4.39(1H,m)5.29-5.45(2H,m)6.13-6.16(1H,m)7.32-7.41(3H,m)7.52-7.59(5H,m)7.84-7.92(2H,m)8.09-8.13(1H,m)
51			CDCI3 : 1.34(9H,s)2.28-2.31(1H,m)2.67-2.97(7H,m)3.54-3.58(2H,m)4.30-4.33(1H,m)5.20-5.37(2H,m)6.08(1H,d,J=7.48Hz)6.74-6.86(3H,m)7.19-7.27(5H,m)7.43-7.52(5H,m)7.76-7.84(2H,m)7.99-8.04(1H,m)
52			CDCI3:1.32(9H,s)2.63-2.87(6H,m)2.98-3.22(4H,m)4.35-4.38(1H,m)5.22-5.36(2H,m)6.02(1H,d,J=7.89Hz)7.20-7.34(3H,m)7.45-7.51(5H,m)7.76-8.00(3H,m)
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
53			CDCI3 : 1.32(9H,s) 1.82-1.86(1H,m)2.54-2.57(1H,m)2.69-2.73(2H,m)2.82-2.87(2H,m)2.98-3-01(2H,m)3.32-3.36(1H,m)3.62-3.65(1H,m)4.36-4.40(1H,m)5.26-5.39(2H,m)6.12(1H,brs) 7.19-7.21(4H,m)7.51-7.70(9H,m)7.84-8.05(3H,m)
54			CDCI3 : 1.44(9H,s) 2.41-2.45(1H,m)2.73-2.78(1H,m)2.83(6H,m) 2.87-2.99(5H,m)3.11-3.18(2H,m)3.51-3.55(2H,m)4.38-4.41(1H,m)5.30-5.45(2H,m)6.05(1H,d,J=7.62Hz)7.30-7.42(3H,m)7.53-7.61(5H,m)7.86-7.94(2H,m)8.09-8.12(1H,m)
55			CDCI3 : 1.33(9H,s) 1.85-1.90(1H,m)2.49(3H,s) 2.59-2.69(3H,m)2.78-2.87(3H,m)2.91-2.96(1H,m)3.38-3.41(1H,m)3.59-3.63(1H,m)4.33-4.36(1H,m)5.26-5.41(2H,m)5.95(1H,d,J=7.68Hz)7.19-7.26(4H,m)7.39-7.42(2H,m)7.52-7.61(6H,m)7.84-7.95(2H,m)8.08-8.12(1H,m)
56			CDCI3 : 1.36(3H,t,J=7.44Hz)1.44(9H,s) 2.37-2.41(1H,m)2.61-2.78(2H,m)2.82-2.96(5H,m)3.02-3.18(2H,m)3.52-3.55(2H,m)4.34-4.37(1H,m)5.33-5.40(2H,m)6.01(1H,d,J=7.69Hz)7.30-7.42(3H,m)7.51-7.61(5H,m)7.87-7.97(2H,m)8.10-8.14(1H,m)
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
57			CDCI3 : 1.44(9H,s)2.62-2.95(5H,m)3.12-3.51(5H,m)3.92-3.97(3H,m)4.38(1H,brs)5.35-5.46(2H,m)5.98(1H,d,J=7.57Hz)7.31-7.41(3H,m)7.51-7.60(5H,m)7.87-7.95(2H,m)8.13-8.15(1H,m)
			CDCI3 : 1.45(9H,s)1.81-1.98(1H,m)2.52-2.61(1H,m)2.86-3.01(3H,m)3.30-

58			3.33(3H,m)3.50-3.88(4H,m)4.10-4.32(1H,m)5.32-5.41(2H,m)6.09-6.27(1H,m)7.36-7.43(3H,m)7.50-7.59(5H,m)7.83-7.90(2H,m)8.06-8.12(1H,m)
59			CDCl3 :0.85-0.95(3H,m)1.20-1.65(4H,m)2.25-3.00(5H,m)4.20-4.50(2H,m)5.20-5.40(2H,m)6.10-6.30(1H,m)7.25-8.15(1H,m)
60			CDCl3 :0.89(3H,d,J=6.46)1.20-1.65(14H,m)2.75-3.15(4H,m)4.20-4.55(2H,m)5.20-5.55(3H,m)6.15-6.35(1H,m)7.25-8.15(11H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
61			CDCl3 :1.40(9H,s)1.70-2.35(4H,m)2.80-3.20(4H,m)3.60-3.85(2H,m)4.45-4.55(1H,m)5.35-5.45(2H,m)6.0(1H,d,J=7.77)7.25-8.15(11H,m)
62			CDCl3 :1.25-1.85(14H,m)2.25-2.85(4H,m)3.65(3H,s)4.15-4.40(2H,m)5.20-5.45(2H,m)6.05-6.15(1H,m)7.20-8.15(11H,m)
63	Mass(ESI): 566 (M+H)+	DOSM-d6 :1.45(3H,t,J=6.97Hz)2.00(3H,s), 2.89(1H,bs)3.00(1H,bs)3.10-3.90(9H,m)4.11(1H,d,J=13.9Hz)4.50-4.70(3H,m)7.36-7.62(7H,m)7.71(1H,d,J=7.02Hz)7.83-7.94(4H,m)8.24(1H,bs), 11.40(1H,bs)12.26(1H,bs)	
64			CDCl3 :1.36(9H,s), 1.97(3H,s)2.15-2.21(1H,m)2.43-2.47(1H,m)2.51-2.57(1H,m)2.69-3.01(4H,m)3.28-3.40(1H,m)3.66-3.70(2H,m)4.29-4.33(1H,m)5.23-5.27(2H,m)6.01-6.04(1H,m)6.28-6.46(3H,m)6.93-6.96(1H,m)7.40-7.51(4H,m)7.72-7.82(2H,m)7.97-8.01(1H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
65			CDCl3 :1.36(9H,s), 1.97(3H,s)2.15-2.21(1H,m)2.43-2.47(1H,m)2.51-2.57(1H,m)2.69-3.01(4H,m)3.28-3.40(1H,m)3.66-3.70(2H,m)4.29-4.33(1H,m)5.23-5.27(2H,m)6.01-6.04(1H,m)6.28-6.46(3H,m)6.93-6.96(1H,m)7.40-7.51(4H,m)7.72-7.82(2H,m)7.97-8.01(1H,m)

실시예 66Na-(1-나프틸메틸)아미노솔포닐)-3-아미디노페닐알라닌 4-메탄솔포닐파페라자드의 합성실시예 3과 유사하여 Na-(1-나프틸메틸)아미노솔포닐)-3-아미디노페닐알라닌 4-메탄솔포닐파페라자드 195 mg (74%)를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR (δvalue)
66	Mass(ESI):573 (M+H)+	CD3OD :2.31-2.37(1H,m)2.59(3H,s)2.68-2.90(6H,m)3.03-3.11(1H,m)3.27-3.51(3H,m)4.19-4.38(3H,m)7.29-7.99(11H,m)	
67	Mass(ESI):523 (M+H)+	CD3OD :1.90-1.94(2H,m)2.65-2.74(1H,m)2.81-2.89(1H,m)3.14-3.31(6H,m)4.19-4.42(3H,m)7.30-8.01(12H,m)	
68	Mass(ESI):563 (M+H)+	CD3OD :0.69-0.74(4H,m)1.62-1.81(1H,m)2.73-3.03(4H,m)3.20-3.52(6H,m)4.20-4.42(3H,m)7.20-7.95(11H,m)	
69	Mass(ESI):566 (M+H)+	CD3OD :2.44-3.36(10H,m)2.68(6H,s)3.76(1H,bs)4.21-4.41(3H,m)7.19-8.02(11H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
70	Mass(ESI):553 (M+H)+	CD3OD :2.71-3.77(10H,m)3.57(3H,s)4.19-4.41(3H,m)7.21-8.02(11H,m)	
71	Mass(ESI):572 (M+H)+	CD3OD :1.79-2.32(4H,m)2.69-2.87(2H,m)2.78(2H,s)3.09-3.50(4H,m)4.23-4.42(3H,m)7.23-8.03(11H,m)	
72	Mass(ESI):496 (M+H)+	CD3OD :2.64-3.50(10H,m)4.20-4.41(3H,m)7.22-7.98(11H,m)	

73	Mass(ESI):494 (M+H)+	CD3OD:1.19-1.52(6H,m)2.65-2.71(1H,m)2.83-2.90(1H,m) 3.11-3.42(4H,m)4.23-4.41(3H,m)7.27-7.99(11H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
74	Mass(ESI):542 (M+H)+	CD3OD:2.19-2.95(4H,m)3.38-3.77(2H,m)4.03-4.46(6H,m)7.01-7.99(15H,m)	
75	Mass(ESI):523 (M+H)+	CD3OD:1.98-3.55(12H,m)1.98(3H,d,J=12.7Hz)4.28-4.39(3H,m) 7.34-8.08(11H,m)	
76	Mass(ESI):495 (M+H)+	CD3OD:1.90-121.98(2H,m)2.31-2.38(1H,m)2.45-2.57(2H,m) 2.70-2.73(1H,m)2.83-2.86(1H,m)3.01-3.37(3H,m)4.19-4.42 (3H,m)7.24-7.98 (11H,m)	
77		CD3OD:1.14(3H,t,J=7.08)2.63-2.71(2H,m)2.75-2.81(1H,m)2.95- 3.03(2H,m)3.09-3.30(5H,m)3.99(2H,q,J=7.10)4.20-4.40(3H,m) 7.17-7.48(8H,m)7.78-7.99(3H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
78		CD3OD:2.71-2.90(3H,m)3.04-3.10(2H,m)3.19-3.43(5H,m)4.20- 4.38(3H,m)6.56-6.58(2H,m)7.16-7.47(9H,m)7.68-7.75(2H,m) 7.95-7.99(2H,m)	
79		CD3OD :1.65-1.70(1H,m)1.99(3H,s)2.10-2.15(3H,m)2.75-2.82 (2H,m)2.97-3.06(1H,m)3.20-3.31(3H,m)4.24-4.40(3H,m)7.29- 7.51(8H,m)7.71-7.82(2H,m)7.99-8.02(1H,m)	
80	Mass(ESI):571 (M+H)+	CD3OD :2.28-2.32(1H,m)2.75-2.91(5H,m)3.25-3.45(4H,m)4.21- 4.41(3H,m)6.72-6.77(3H,m)7.09-7.48(10H,m)7.70-7.80(2H,m) 7.98-8.01(1H,m)	
81	Mass(ESI):627 (M+H)+	TFA-d :2.69-2.94(2H,m)3.20-3.65(8H,m)4.49-4.61(3H,m)7.28- 7.39(4H,m)7.47-7.54(4H,m)7.79-7.87(3H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
82	Mass(ESI):635 (M+H)+	CD3OD :2.24-2.27(1H,m)2.66-2.82(5H,m)3.22-3.41(4H,m)4.31- 4.36(3H,m)7.22-7.59(13H,m)7.79-7.97(3H,m)	
83	Mass(ESI):602 (M+H)+	CD3OD :2.48-2.52(1H,m)2.66(6H,s)2.71-2.82(2H,m)2.88-2.95 (3H,m)3.21-3.36(4H,m)4.30-4.46(3H,m)7.35-7.52(8H,m)7.73-7.81 (2H,m)7.98-8.03(1H,m)	
84	Mass(ESI):649 (M+H)+	DMSO-d6 :1.58-1.61(1H,m)2.18-2.22(1H,m)2.43(3H,s)2.50-2.59 (2H,m)2.80-2.87(4H,m)3.62-3.69(2H,m)3.97-4.44(3H,m)7.16-7.22 (3H,m)7.36-7.55(8H,m)7.66(1H,s)7.84-7.97(3H,m)	
85	Mass(ESI):587 (M+H)+	CD3OD :1.11-1.16(3H,m)2.56-2.60(1H,m)2.75-2.80(2H,m)2.88- 2.94(4H,m)3.01-3.08(1H,m)3.22-3.30(2H,m)3.42-3.49(2H,m)4.21- 4.42(3H,m)7.26-7.37(4H,m)7.43-7.49(4H,m)7.73-7.82(2H,m)7.98- 8.02(1H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
86	Mass(ESI):566 (M+H)+	CD3OD :2.66-2.70(1H,m)2.81-2.85(2H,m)2.99-3.03(1H,m)3.20- 3.37(6H,m)4.21-4.41(3H,m)7.17-7.36(4H,m)7.42-7.48(4H,m) 7.70-7.78(2H,m)7.99-8.02(1H,m)	

87	Mass (ESI):510 (M+H)+	CD3OD : 1.77-1.79(1H,m)2.64-2.90(4H,m)3.00-3.10(3H,m)3.28-3.43(2H,m)3.52-3.70(2H,m)4.01-4.35(3H,m)7.25-7.49(8H,m)7.70-7.80(2H,m)7.94-7.98(1H,m)
88	Mass (ESI):508 (M+H)+	CD3OD : 0.80-0.98(3H,m)1.10-1.55(5H,m)2.25-2.95(5H,m)3.50-3.75(1H,m)3.95-4.45(4H,m)7.05-8.05(11H,m)
89	Mass (ESI):508 (M+H)+	CD3OD : 0.70-0.95(3H,m)1.15-1.80(5H,m)1.90-2.85(5H,m)3.45-3.70(1H,m)3.95-4.65(4H,m)7.05-8.05(11H,m)
실시예	구조식	MS
		NMR( $\delta$ value)
90	Mass (ESI):508 (M+H)+	CD3OD : 1.15-1.45(4H,m)2.70-2.95(4H,m)3.30-3.45(1H,m)4.15-4.80(4H,m)7.15-8.05(11H,m)
91	Mass (ESI):566 (M+H)+	CD3OD : 1.15-1.65(8H,m)2.30-2.85(4H,m)3.50-3.75(1H,m)3.85-4.40(6H,m)7.10-8.10(11H,m)
92	Mass (ESI):538 (M+H)+	CD3OD : 1.20-1.70(5H,m)2.25-2.90(4H,m)3.55-3.65(1H,m)4.05-4.45(4H,m)7.20-8.15(11H,m)
93	Mass (ESI):550 (M+H)+	CD3OD : 1.91(3H,d,J=13.2Hz)2.60-2.90(6H,m)2.95-3.38(7H,m)4.17(1H,t,J=12.85Hz)4.26-4.40(2H,m)7.11(1H,m)7.23(1H,m)7.32-7.49(6H,m)7.70-7.81(2H,m)7.97-8.04(1H,m)
실시예	구조식	MS
		NMR( $\delta$ value)
94	Mass(ESI):552 (M)+575 (M+Na)+	DMSO-d6 : 1.98(3H,bs)2.78-3.00(3H,m)3.09-3.24(2H,m)3.28-3.59(5H,m and nH2O)3.90-4.02(1H,m)4.20-4.32(1H,m)4.44(1H,q,J=8.13Hz)5.83(2H,bs)7.45-7.63(6H,m)7.86(1H,d,J=8.1Hz)7.92-8.03(2H,m)9.64(1H,s)
95	Mass(ESI):524 (M+H)+	CD3OD : 2.06(3H,d,J=8.5Hz)2.78-3.79(11H,m)4.06(2H,s)4.51-4.60(2H,m)7.17-8.12(11H,m)
96	Mass(ESI):510 (M+H)+	CDCl3 : 1.98(3/2H,s), 2.04(3/2H,s)2.77-2.92(3H,m)3.03-3.26(4H,m)3.35-3.55(3H,m)4.37-4.40(1H,m)4.57-4.60(2H,m)4.67-4.69(1H,m)5.54-5.58(1H,m)6.40-6.52(3H,m)7.02-7.04(1H,m)7.44-7.47(2H,m)7.55-7.61(2H,m)

실시예 97Na- $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노솔포닐)-3-아미디노페닐알라닌 (2-에톡시카르보닐)피페자드의 합성실시에 2과 유사하게 하여 Na- $\alpha$ -(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노솔포닐)-3-아미디노페닐알라닌 (2-에톡시카르보닐)피페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
97			CDCI31.24-4.73(23H, m)1.48(9H, s)6.06-7.55(10H, m)
98			CDCI31.19 (3H, t, J=7Hz)1.47 (9H, s)1.94 (2H, m)2.63 (2H, m)3.15 (2H, m)3.62-3.65 (2H, m)4.11 (2H, m)5.92 (1H, d, J=7Hz)7.17-7.58 (10H, m)
99			CDCI31.25-4.76 (17H, m)1.48 (9H, s)5.21-5.43 (2H, m)6.11-8.11 (12H, m)
100			CDCI31.46 (9H, s)1.21-5.30 (23H, m)6.05-7.56 (10H, m)
실시	구		

예	조 식	MS	NMR(δvalue)
101			CDC131.23-5.38 (19H, m)1.43 (9H, s)6.01-8.17 (12H, m)
102			CDC131.38 (9H, s)2.04 (3H, s)2.60-3.60 (13H, m)5.10-5.25 (1H, m)5.44 (2H, s)7.30-9.05 (12H, m)
103			CDC131.19-1.32 (6H, m)2.02, 2.05 (3H, s each)2.60-3.80 (15H, m)
104			CDC131.33 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.70 (10H, m)4.76-4.95 (1H, m)5.33 (2H, s)6.10-6.40 (1H, br)7.30-8.00 (8H, m)8.16 (1H, d, J=8.3Hz)8.90 (1H, d, 3=4.2Hz)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
105		FAB- MS534 (M+H)+	CDC131.95, 2.06 (3H, each s)2.53 (3H, s)2.40-3.75 (10H, m)4.25-5.00 (3H, m)5.30-5.50 (1H, m)7.20-7.70 (8H, m)7.80-8.00 (2H, m)8.20-8.40 (1H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR (δvalue)
106			CDC131.20-1.26 (3H, m)1.38 (9H, s)2.89-3.07 (2H, m)3.76-3.96 (1H, m)4.07-4.49 (6H, m)5.70 (1H, d, J=5.94Hz)7.19-7.53 (14H, m)
107			CDC131.40 (9H, s)2.09 (3H, brs)2.90-3.70 (10H, m)3.81 (3H, s)4.68-4.83 (3H, m)6.22-6.25 (1H, m)6.87-7.67 (8H, m)
108			CDC132.07, 2.09 (3H, each s)1.37-1.41 (12H, m)2.80-3.70 (10H, m)4.12 (2H, q, J=7.14Hz)4.75-4.98 (3H, m)6.05-6.18 (1H, m)6.82-7.71 (8H, m)
109			CDC131.47 (9H, s)2.07 (3H, s)2.63-3.49 (10H, m)3.81 (3H, s)4.22-4.28 (1H, m)4.71-4.85 (2H, m)6.05-6.08 (1H, m)6.87-7.57 (8H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
110			CDC131.43 (9H, s)2.07-2.08 (3H, m)2.76-3.70 (10H, m)3.84 (3H, s)3.87 (3H, s)4.55-4.60 (1H, m)4.87 (2H, dd, J= 16.16,34.64Hz)6.07 (1H, d, J=7.26Hz)6.89-7.55 (7H, m)
111			CDC131.34 (9H, s)2.07, 2.09 (3H, each s)2.88-3.62 (10H, m)4.03 (2H, s)4.62-4.80 (3H, m)6.06 (1H, d, J=8.25Hz)7.03-7.70 (13H, m)
112			CDC131.06, 1.09 (3H, each s)2.09 (3H, s)3.00-3.80 (10H, m)5.15-5.40 (1H, m)5.48 (1H, d, J=18Hz)5.58 (1H, d, 3=18Hz)7.40-8.10 (10H, m)8.45-8.65 (1H, q)
113			CDC131.23 (3H, t, J=7.25Hz)1.41 (9H, s)3.02-3.05 (2H, m)4.02-4.09 (3H, m)4.75 (2H, dd, J= 16.83,20.13Hz)5.90 (1H, d, J=6.95Hz)7.06-7.54 (13H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
114			CDC131.32 (9H, s)2.04 (23H, s)2.94-3.91 (14H, m)4.76 (1H, br)6.00 (1H, br)7.08-8.09 (10H, m)
115			CDC131.47 (9H, s)2.10 (3H, s)2.83-4.86 (13H, m)3.84 (3H, s)3.84 (3H, s)3.85 (3H, s)6.02 (1H, br)6.60-7.58 (6H, m)
116			CDC131.50, 1.51 (9H, each s)1.60-4.86 (25H, m)7.23-7.59 (10H, m)
117			CDC131.46 (9H, s)1.98, 2.03 (3H, each s)2.74-3.69 (16H, m)4.62 (1H, br)6.13 (1H, br)7.00-8.13 (10H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)

식			
118			CDC131.33 (9H, s)2.04 (3H, s)2.82-3.63 (12H, m)3.83-4.00 (2H, m)4.82 (1H, m)6.15 (1H, d, J=8.25Hz)7.30-8.15 (11H, m)
119			CDC131.36 (9H, s)2.03 (3H, s)2.85-3.70 (12H, m)3.80-4.05 (2H, m)4.78-4.90 (1H, m)6.15-6.28 (6H, m)7.25-7.88 (11H, m)
120	FAB-MS695 (M+H)+		CDC131.51 (9H, s)1.50-1.80 (4H,m)2.09 (3H, s)2.44-4.03 (19H, m)4.82-4.90 (1H, m)6.20-6.35 (1H, m)7.08-7.62 (9H, m)
121			CDC131.42 (9H, s)2.09 (3H, s)2.90-3.75 (12H, m)3.75-3.95 (2H, m)4.82 (1H, br)6.08 (1H, br)7.40-7.65 (6H, m)8.05-8.15 (2H, m)
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
122			CDC131.40 (9H, s)2.04, 2.05 (3H, eachs)2.72-3.65 (13H, m)4.63-4.71 (1H, m)6.40-6.53 (1H, m)7.28-8.10 (10H, m)
123			CDC131.32 (9H, s)1.51 (9H, s)2.09 (3H, s)2.70-3.90 (14H, m)4.85-5.00 (1H, m)5.90-6.00 (1H, m)6.80-7.80 (9H, m)
124			CDC131.18 (3H,t,d=7.10Hz)1.47 (9H, s)2.90-3.10 (2H, m)3.85-4.20 (3H, m)5.31 (2H, dd, J=16.66, 45.69Hz)5.90 (1H, d,J=6.60Hz)7.25-8.05 (10H, m)
125			CDC131.39 (9H, s)1.52 (9H, s)1.65-2.00 (2H, br)2.08 (3H,s)2.80-3.95 (15H, m)4.85-5.00 (1H,m)5.90-6.10 (1H, br)6.90-7.85 (8H, m)
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
126			CDC131.44 (9H, s)2.13 (3H, s)2.20-4.05 (22H, m)5.12 (1H, br)7.25-7.60 (5H, rn)
127			CDC131.49 (9H, s)2.08 (3H, s)2.60-3.60 (10H, m)4.20-4.40 (2H, m)4.71 (2H, m)5.97-7.58 (10H, m)
128			CDC131.49 (9H, s)2.07 (3H, s)2.50-3.60 (10H, m)4.15-4.45 (5H,m)4.690-4.80 (2H, m)5.95-6-10 (1H, m)6.80-7.05 (3H, m)7.30-7.70 (4H, m)
129			CDC131.44 (9H, s)2.11 (3H, s)2.95-3.80 (10H, m)4.78 (1H, br)5.07 (2H, m)6.13 (2H, s)6.20 (1H, br)6.96 (1H, br)7.43-7.60 (5H, m)
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
130			CDC131.20-2.00 (6H, m)1.45, 1.49 (9H, each s)2.11 (3H, s)3.00-4.10 (15H, m)4.85-5.05 (1H, m)6.00-6.40 (1H, m)7.40-7.58 (4H, m)
131			CDC131.45 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.71 (10H, m)4.61-4.87 (3H, m)6.06 (1H, brs)7.39-7.88 (7H, m)
132			CDC131.42, 1.43 (9H, s)2.00-2.15 (3H, m)2.90-4.50 (15H, m)4.80-5.00 (1H, br)6.05-6.20 (1H, m)6.86 (4H,s)7.35-7.65 (4H, m)
133			CDC131.55, 1.56 (9H, s)1.58I, 2.04 (3H, s)2.10-3.55 (10H, m)4.04, 4.07 (3H,s)4.30-4.50 (1H, m)5.00-5.25 (2H,m)6.05-6.25 (1H, m)7.15-7.65 (6H, m)7.70-7.90 (2H, m)
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
134			CDC131.20-1.90 (10H, m)1.48 (9H, s)2.10 (3H, s)3.00-3.80 (15H, m)4.92 (1H, m)6.14 (1H, m)7.39-7.58 (4H, m)
135			CDC131.41 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.65 (10H, m)3.48 (3H, s)4.70-5.23 (5H, m)6.06 (1H, d)6.96-7.58 (8H, m)
136			CDC131.48 (9H, s)2.09 (3H, s)2.60-3.62 (10H, m)3.89 (6H, s)4.75 (2H, dd, J=34, 14Hz)6.04 (1H, brs)6.81-7.62 (7H, m)

137		CDCI31.47 (9H, s)2.11 (3H, s)3.00-3.70 (10H, m)4.85-5.00 (1H, br)4.93 (2H, s)5.94 (1H, br)7.44-7.57 (4H, m)	
실시 예	구 조 식	MS	NMR( $\delta$ value)
138			CDCI31.43 (9H, s)2.11 (3H, s)2.85-3.75 (10H, m)3.96 (3H, s)4.50-4.95 (3H, m)6.01 (1H, br)6.90-7.20 (2H, m)7.40-7.65 (4H, m)7.83 (1H, d, $J$ =8.3Hz)
139			CDCI31.43 (9H, s)2.04 (3H, s)2.36-3.62 (10H, m)3.95 (3H, s)4.12-4.33 (1H, m)5.29 (2H, dd, $J$ =42, 17Hz)7.12-8.10 (10H, m)
140			CDCI30.03 (6H, s)1.03 (9H, s)1.42 (9H, s)2.08 (3H, s)2.34-3.66 (10H, m)5.13-5.43 (2H, m)5.98 (1H, brs)7.08-8.10 (10H, m)
141			CDCI31.42 (9H, s)2.09 (3H, s)2.80-3.80 (10H, m)3.93 (3H, s)4.45-4.65 (1H, br)4.85 (2H, s)6.00 (1H, br)7.41-8.04 (8H, m)

실시예 142 $\alpha$ -(아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시예 3과 유사하게 하여  $\alpha$ -(아미노슬포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시 예	구 조 식	MS	NMR( $\delta$ value)
142		FAB-MS397 (M+H)+	DMSO-d61.95 (3H, s)2.58-3.56 (10H, m)4.40-4.56 (1H, m)6.60-7.70 (7H, m)8.31 (5H, s)
143			DMSO-d61.16-4.38 (23H, m)6.77-8.31 (14H, m)
144		FAB-MS433 (M+H)+	DMSO-d61.12 (3H, t, $J$ =7Hz)1.49 (2H, m)2.14-4.09 (9H, m)6.86-8.31 (14H, m)
145		FAB-MS405 (M+H)+	DMSO-d61.43-3.96 (9H, m)6.74-12.80 (15H, m)

실시 예	구 조 식	MS	NMR( $\delta$ value)
146			DMSO-d62.90-4.47 (6H, m)4.83 (2H, dd, $J$ =16.5,32.7Hz)6.62 (1H, d, $J$ =6.59Hz)7.19 (1H, dd, $J$ =7.59,7.59Hz)7.20-8.25 (10H, m)
147			DMSO-d62.50-4.37 (6H, m)6.40-7.70 (14H, m)
148			DMSO-d62.78-4.44 (8H, m)6.65-8.00 (15H, m)
149			DMSO-d62.76-4.50 (12H, m)6.72-7.96 (15H, m)

실시예	구 조식	MS	NMR( $\delta$ value)
150			DMSO-d62.74-4.52 (8H, m)7.03-8.00 (15H, m)
151		FAB-MS566(M+H)+	DMSO-d61.13-4.46 (19H, m)6.90-8.35 (16H, m)
152		FAB-MS544(M+H)+	DMSO-d61.13-5.16 (23H, m)6.86-8.31 (14H, m)
153		FAB-MS566(M+H)+	DMSO-d61.03-5.19 (19H, m)7.01-8.31 (16H, m)

실시예	구 조식	MS	NMR( $\delta$ value)
154		FAB-MS516(M+H)+	DMSO-d61.23-4.49 (18H, m)6.84-9.38 (15H, m)
155		FAB-MS538(M+H)+	DMSO-d61.23-4.61 (14H, m)7.20-12.38 (17H, m)
156		FAB-MS516(M+H)+	DMSO-d61.23-4.95 (18H, m)6.92-10.20 (15H, m)
157		FAB-MS538(M+H)+	DMSO-d60.87-4.95 (14H, m)7.31-9.15 (17H, m)

실시 예	구 조 식	MS	NMR( $\delta$ value)
158		FAB-MS551	DMSO-d61.93, 1.96 (3H, each s)2.75-3.60 (13H, m)4.15-4.35 (2H, br)4.97 (1H, t, $J$ =7.4Hz)7.20-7.80 (9H, m)7.80-8.00 (2H, m)

	(M+H)+	8.06 (1H, d, J=7.9Hz)
159		DMSO-d61.38-1.80 (4H, m)2.61-4.15 (15H, m)6.93-8.30 (9H, m)
160		DMSO-d62.05-2.09 (2H, m)2.69-4.11 (9H, m)7.12-7.66 (14H, m)
161	FAB- MS453 (M+H)+	DMSO-d60.97-1.49 (6H, m)1.96 (3H, s)2.69-3.60 (15H, m)4.77-4.83 (1H, m)7.34-7.89 (4H, m)
실시 예	구 조 식	MS
		NMR( $\delta$ value)
162	FAB- MS538 (M+H)+	DMSO-d61.98 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)4.02 (1H, d, J=16Hz)4.23 (1H, d, J=16Hz)4.50 (1H, t, J=7.3Hz)7.25-7.85 (9H, m)7.94 (1H, d, J=8.3Hz)8.03 (1H, d, J=8.3Hz)8.31 (3H, s)8.84 (1H, d, J=4.6Hz)
163	FAB- MS551 (M+H)+	DMSO-d61.95, 1.97 (3H, each s)2.29 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)4.15-4.65 (3H, m)7.25-8.25 (12H, m)
164	FAB- MS495 (M+H)+	DMSO-d61.03-1.23 (5H, m)2.72-4.09 (8H, m)7.12-7.65 (14H, m)
165	FAB- MS517 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.81-3.55 (11H, m)3.69-3.85 (4H, m)4.41-4.44 (1H, m)6.87-7.66 (8H, m)
실시 예	구 조 식	MS
		NMR( $\delta$ value)
166	FAB- MS531 (M+H)+	DMSO-d61.33 (3H, t, J=6.95Hz)1.95 (3H, s)2.82-3.60 (10H, m)3.81 (2H, dd, J=15.5,15.2Hz)4.30 (1H, q, J=6.82Hz)4.41-4.45 (1H, m)6.86-7.65 (8H, m)
167	FAB- MS517 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.77-3.76 (16H, m)4.37-4.43 (1H, m)6.77-7.68 (8H, m)8.29 (5H, s)
168	FAB- MS547 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.85-3.87 (18H, m)4.35-4.53 (1H, m)6.87-7.66 (7H, m)8.29 (5H, s)
169	FAB- MS577 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.81-4.10 (14H, m)4.42-4.45 (1H, m)7.13-8.30 (18H, m)
실시 예	구 조 식	MS
		NMR( $\delta$ value)
170	FAB- MS538 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.75-3.60 (10H, m)4.29 (1H, d, J=15Hz)4.45-4.60 (2H, m)7.25-7.40 (2H, m)7.40-7.90 (8H, m)7.99 (1H, d, J=7.9Hz)8.17 (1H, d, J=8.2Hz)8.31 (2H, s)8.41 (1H, d, J=6.6Hz)
171	FAB- MS496 (M+H)+	DMSO-d61.08 (3H, t, J=7.42Hz)2.81-4.29 (9H, m)6.93-7.98 (13H, m)8.30 (5H, s)
172	FAB- MS540 (M+H)+	DMSO-d61.94 (3H, s)2.78-3.60 (14H, m)4.36 (1H, d, J=7Hz)6.94-7.66 (15H, m)
173	FAB- MS577 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.76-3.71 (21H, m)4.38 (1H, m)6.51-7.69 (11H, m)
실시 예	구 조 식	MS
		NMR( $\delta$ value)

174	FAB-MS570 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)1.40-4.00 (26H, m)4.42 (1H, m)6.65-8.29 (9H, m)	
175	FAB-MS554 (M+H)+	DMSO-d61.67 (2H, m)1.96 (3H, s)2.50-3.50 (15H, m)4.38 (1H, br)6.92-8.30 (14H, m)	
176	FAB-MS551 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.75-3.55 (14H, m)4.40 (1H, m)7.23-8.10 (11H, m)	
177	FAB-MS551 (M+H)+	DMSO-d61.95 (3H, s)2.80-3.55 (14H, m)4.30-4.45(1H, m)7.00-7.90 (11H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
178	FAB-MS612 (M+H)+	DMSO-d61.40-1.77 (14H, m)1.97 1.99(3H, eachs)2.40-3.60 (19H, m)4.30-4.45 (1H, m)7.03-7.85 (9H, m)	
179	FAB-MS546 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.60-3.60 (14H, m)4.30-4.45 (1H, m)6.90-7.40 (4H, m)7.50-7.70 (4H, m)8.00-8.15 (2H, m)	
180	FAB-MS615,617 (M+H)+	DMSO-d62.00(3H, s)2.85-4.60 (13H, m)7.30-8.20 (10H, m)	
181	FAB-MS516 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.40-3.60 (15H, m)4.39 (1H, brs)4.95 (1H, brs)6.15-6.45 (3H, m)6.90 (1H, t, $J=7.6Hz$ )7.15-7.75 (6H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
182	FAB-MS533,535 (M+H)+	DMSO-d61.17 (3H, t, $J=7.2Hz$ )2.80-3.25 (3H, m)3.95-4.48 (4H, m)4.86 (2H, dd, $J=16.3335.13Hz$ )7.20-9.35 (15H, m)	
183	FAB-MS542 (M+H)+	DMSO-d61.50-1.90 (2H, m)1.97 (3H, s)2.40-3.60 (15H, m)4.30-4.55 (1H, br)6.35-6.50 (2H, m)6.75-6.85 (2H, m)7.20-8.10 (6H, m)	
184	FAB-MS510 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.20-3.70 (22H, m)4.40 (1H, m)7.00-8.30 (9H, m)	
185	FAB-MS531 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.80 (12H, m)4.39 (1H, m)5.97 (2H, s)6.60-8.30 (12H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
186	FAB-MS545 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.70-3.80 (12H, m)4.19 (4H, s)4.39 (1H, t, $J=7.6Hz$ )6.50-8.00 (8H, m)	
187	FAB-MS576 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.70-3.80 (10H, m)4.08 (2H, s)4.43 (1H, t, $J=7Hz$ )6.23 (2H, s)5.75-7.65 (11H, m)	
188	FAB-MS495 (M+H)+	DMSO-d60.90-1.80 (6H, m)1.97 (3H, s)2.40-3.60 (14H, m)3.82 (1H, d, $J=1Hz$ )4.39 (1H, t, $J=7Hz$ )5.75-7.65 (9H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
189	FAB-MS567 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.93 (13H, m)4.41 (1H, t, $J=7Hz$ )7.25-7.94 (7H, m)	
190	FAB-MS545 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.60-3.70 (12H, m)3.80-3.95 (1H, m)4.05-4.30 (2H, m)4.43 (1H, t, $J=7.3Hz$ )6.70-6.95 (4H, br)7.20-7.90 (5H, m)	
191	FAB-MS587 (M+H)+	DMSO-d61.35 (3H, t, $J=7Hz$ )1.96 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)3.90-4.30 (4H, m)4.46 (1H, t, $J=7.4Hz$ )7.10-8.00 (10H, m)	
			DMSO-d61.10-1.80 (10H, m)1.97 (3H, s)2.50-3.45 (15H, m)4.40

192

(1H, t, J=7.5Hz)6.90-7.70 (9H, m)

실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
193			DMSO-d61.94 (3H, s)2.50-3.60 (10H, m)3.84 (2H, s)4.45-4.47 (1H, m) 5.00-6.60 (6H, br)6.69-7.72 (8H, m)
194			DMSO-d61.96 (3H, s)2.76-3.60 (13H, m)3.71 (3H, s)3.73 (3H, s)4.38 (1H, brs)6.60-7.78 (7H, m)
195			DMSO-d61.97 (3H, s)2.80-3.80 (10H, m)3.80 (1H, d, J=15Hz)3.89 (1H, d, J= 15Hz)4.40 (1H, br)6.00-7.20 (5H, br)7.31-7.66 (4H, m)
196			DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.90 (12H, m)3.92 (3H, s)4.40 (1H, t, J=7.6Hz) 6.96 (1H, d, J=8.3Hz)6.80-7.10 (2H, br)7.16 (1H, s)7.25-7.40 (2H, m)7.83 (1H, d, 3=8.3Hz)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
197			DMSO-d61.96 (3H, s)2.87-3.70 (11H, m)3.80-3.95 (4H, m)4.17 (1H, d, J=14Hz)4.44 (1H, t, J=7Hz)7.13-7.93 (10H, m)
198			DMSO-d61.97 (3H, s)2.75-3.80 (11H, m)3.90 (1H, d, J= 15Hz)4.20 (1H, d, J=15Hz)4.45 (1H, t, J=7Hz)7.00-7.95 (10H, m)
199			DMSO-d61.96 (3H, s)2.75-3.79 (12H, m)3.84 (3H, s)4.40 (1H, m)5.75-7.92 (13H, m)
200			DMSO-d61.96 (3H, s)2.81-3.51 (10H, m)3.90-4.26 (2H, m)4.46 (1H, m) 7.53-8.31 (16H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
201		FAB-MS591 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.00-3.50 (2H, m)2.75-3.50 (13H, m) 3.87-3.95 (1H, m)4.46-4.42 (1H, m)7.10-7.70 (14H, m)
202		FAB-MS577 (M+H)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.55 (13H, m)3.98-4.03 (1H, m) 4.35-4.41 (1H, m)7.05-8.00 (14H, m)

실시예 203Na-(2,3-디메톡시벤질)-3-아미디노페닐알라닌 4-히드록시카르보닐메틸피페라지드의 합성실시예 36과 유사하게 하여 Na-(2,3-디메톡시벤질)-3-아미디노페닐알라닌 4-히드록시카르보닐메틸피페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시 예	구 조 식	MS	NMR (δvalue)
203		FAB-MS562 (M+H)+	DMSO-d60.30-4.50 (16H, m)3.72 (3H, s)3.78 (3H, s)6.90-9.10 (12H, m)12.00-12.40 (1H, br)
204		FAB-MS591 (M+H)+	CDCl31.25 (3H, t, J=7.1Hz)2.04-3.52 (12H, m)3.85 (6H, d, J=2.31 Hz)4.01-4.19 (4H, m)4.44 (1H, t, J=7.26Hz)6.82-7.43 (7H, m)
205		FAB-MS563 (M+H)+	DMSO-d62.70-4.80 (21H, m)6.82-8.05 (10H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δvalue)
206		FAB-MS610 (M+H)+	CDCl31.19-1.35 (3H, m)2.99-3.18 (3H, m)3.64 - 4.70 ( 12H, m )5.46-5.54 (1H , m)6.62 - 7.64 (11H , m )
207			
208		FAB-MS645 (M+H)+	CDCl31.23-2.04 (11H, m)2.41-3.62 (7H, m)3.85 (6H, s)4.03-4046 (8H, m)6.80-7.51 (7H, m)
209		FAB-MS618	DMSO-d61.65-4.50(27H, m)6.80-7.85(10H, m)

(M+H)+			
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
210			
211			
212	FAB-MS534 (M+H)+	DMSO-d6 0.40-4.60 (16H, m) 3.68, 3.69, 3.70, 3.78 (6H, each s) 6.50-8.31 (13H, m)	
213	FAB-MS520 (M+H)+	DMSO-d6 1.15-1.40 (2H, br) 1.45-1.65 (2H, br) 2.70-3.90 (15H, m) 4.44 (1H, t, J=7Hz) 6.80-7.15 (5H, m) 7.20-7.40 (2H, m) 7.50-7.70 (2H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
214			
215			
216			
217			
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
218			
219			
220			
221			
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
222			
223			
224			
225			
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
226			
227			
228			
229			
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
230	FAB-MS577 (M+H)+	DMSO-d6 1.96 (3H, s) 2.70-3.90 (21H, m) 4.42 (1H, t, J=7Hz) 6.76 (1H, d, J=8.6Hz) 6.93 (1H, d, J=8.6Hz) 7.25-7.40 (2H, m) 7.55-7.75 (2H, m)	
231			
232	FAB-MS547 (M+H)+	DMSO-d6 1.99 (3H, s) 2.80-3.50 (10H, m) 3.72 (3H, s) 3.76 (3H, s) 3.76-3.95 (2H, m) 4.43-4.55 (1H, m) 6.70-7.95 (7H, m)	
233		DMSO-d6 0.05-4.44 (18H, m) 1.16 (3H, t, J=7Hz) 3.70 (3H, s) 3.78 (3H, s) 6.60-8.31 (12H, m)	
실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
234			
235			
236			
237			

실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
238			
239			
240			
241			
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
242			
243			
244			
245			
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
246			
247			
248			
249			
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
250			
251			
252	FAB-MS590 (M+H)+		
253	FAB-MS538 (M+H)+	DMSO-d6 0.80-1.85 (6H, m) 2.20-3.80 (4H, m) 4.05-5.10 (4H, m) 7.05-8.00 (11H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
254	FAB-MS552 (M+H)+	DMSO-d6 0.80-1.90 (6H, m) 3.00-3.60 (7H, m) 4.20-4.80 (4H, m) 5.20-5.32 (1H, m) 7.15-8.00 (11H, m)	
255			
256			
257	FAB-MS519 (M+H)+	DMSO-d6 1.95 (3H, s) 2.60-4.60 (13H, m) 4.65-8.30 (7H, br) 6.47-6.65 (3H, m) 7.31-7.70 (4H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
258	FAB-MS533 (M+H)+	DMSO-d6 1.94 (3H, m) 2.50-3.91 (12H, m) 3.78 (3H, s) 4.00-8.31 (6H, br) 4.47 (1H, m) 6.64-6.85 (3H, m) 7.23-7.80 (4H, m)	
259		DMSO-d6 1.98 (3H, s) 2.50-4.90 (13H, m) 7.05-8.06 (13H, m) 9.20-10.00 (1H, br)	
260	FAB-MS517 (M+H)+	DMSO-d6 1.99 (3H, s) 2.80-4.60 (15H, m) 7.13-9.38 (14H, m)	
261	FAB-MS 549(M+H)+	DMSO-d6 1.82-2.20 (2H, m) 2.30 (4H, t, J=5.94Hz) 2.76-3.00 (2H, m) 3.14-3.42 (2H, m) 3.45 (4H, t, J=5.94Hz) 3.71(3H,s), 3.79(3H,s) 3.79 (2H, dd, J=14.7, 36.8Hz) 4.38-4.50 (1H, m) 6.87-7.70 (7H, m)	

실시예 262

Na- (tert-부틸옥시카르보닐 (1-나프틸메틸) 아이노솔포닐) -3-시아노-L-페닐알라닌 -4-아세틸피페라지드의 합성

실시에 2와 유사하게 하여  $\text{Na}-(\text{tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸매틸)아미노술포닐})-3-\text{시아노-L-페닐알라닌}-4-\text{아세틸파페라지드}$ 를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시 예	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)
262			CDCI31.41 (9H, s)2.03, 2.07 (3H, each s)2.50–3.60 (10H, m)4.33 (1H, m)5.36 (2H, m)6.01 (1H, d, $J=8$ Hz)7.29–8.13 (11H, m)
263			CDCI31.43 (9H, s)1.37–1.80 (6H, m)2.73–3.00 (4H, m)3.69 (3H, s)4.10–4.30 (2H, m)5.05–5.40 (3H, m)6.36 (1H, d, $J=6.93$ Hz)7.24–8.20 (11H, m)
264			CDCI31.43 (9H, s)2.08, 2.09 (3H, each s)2.88–3.67 (10H, m)3.75 (3H, s)3.77 (3H, s)4.65–4.90 (3H, m)6.20 (1H, d, $J=7.59$ Hz)6.73–6.88 (3H, m)7.40–7.75 (4H, m)
265			CDCI30.20–4.93 (16H, m)1.28 (3H, t, $J=7$ Hz)1.44, 1.45 (9H, each s)3.84 (3H, s)3.86 (3H, s)4.14 (2H, q, $J=7$ Hz)6.14 (1H, m)6.85–7.56 (7H, m)
266			CDCI30.65–4.87 (28H, m)3.83, 3.84, 3.86 (6H, each s)6.10–6.19 (1H, m)6.84–7.56 (7H, m)
267			CDCI31.39 (9H, s)2.08, 2.10 (3H, each s)2.93–5.19 (17H, m)3.49 (3H, s)3.55 (3H, s)6.15 (1H, d, $J=8$ Hz)6.90–7.58 (7H, m)
268			CDCI31.40 (9H, s)2.09 (3H, s)2.90–5.11 (15H, m)3.55 (3H, s)3.85 (3H, s)6.03 (1H, m)6.86–7.58 (7H, m)
269			CDCI31.46 (9H, s)2.09 (3H, s)2.12 (3H, s)2.80–3.65 (10H, m)4.35–4.55 (12H, br)4.79 (2H, m)5.11 (2H, s)5.99 (1H, br)7.33–7.58 (4H, m)
270			CDCI31.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz)1.44–3.58 (21H, m)3.86 (6H, d, $J=4.6$ Hz)4.15–4.97 (5H, m)6.11 (1H, d, $J=7.2$ Hz)6.88–7.56 (7H, m)
271			CDCI31.24–2.18 (19H, m)2.50–3.04 (6H, m)3.41–3.86 (8H, m)4.14–4.99 (8H, m)6.09–6.18 (2H, m)6.85–7.65 (7H, m)
272			CDCI31.21–1.47 (12H, m)2.99–3.20 (3H, m)3.66–5.15 (13H, m)6.80–7.60 (11H, m)
273			CDCI31.42 (9H, s)2.08, 2.09 (3H, each s)2.95–3.70 (10H, m)3.86 (3H, s)3.88 (3H, s)3.90 (3H, s)4.65–4.95 (3H, m)6.11 (1H, bs)6.64 (1H, d, $J=8.4$ Hz)6.94 (1H, t, $J=7.3$ Hz)7.35–7.65 (4H, m)
274			CDCI31.20–1.95 (13H, m)2.80–4.00 (16H, m)4.55–5.00 (3H, m)6.14 (1H, t, $J=8$ Hz)6.80–6.95 (2H, m)7.04 (1H, t, $J=7.9$ Hz)7.35–7.55 (4H, m)
275			CDCI30.04 (6H, s)0.88, 0.90 (9H, each s)1.00–1.75 (13H, m)2.95–4.00 (13H, m)4.55–5.00 (3H, m)6.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz)6.80–7.15 (3H, m)7.30–7.60 (4H, m)
276			CDCI31.44 (9H, s)2.07 (3H, s)2.30–2.52 (4H, m)2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz)2.90–3.00 (2H, m)3.20–3.70 (4H, m)3.86 (3H, s)3.84 (3H, s)4.10–4.23 (2H, m)4.50–4.70 (1H, m)4.80–5.00 (2H, m)6.10–6.20 (1H, m)6.87–7.60 (7H, m)
	구조식	MS	NMR( $\delta$ value)

예 식	
277	CDC130.83-1.07 (3H, m) 1.22-1.38 (3H, m) 1.45, 1.41 (9H, eachs) 1.67-2.00 (5H, m) 2.80-3.13 (2H, m) 3.43-3.60 (2H, m) 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s) 4.10-4.30 (2H, m) 4.50-5.00 (4H, m) 6.00-6.10 (1H, m) 6.85-7.63 (7H, m)

시험에 1트롬빈 및 트립신 저해의  $IC_{50}$ 의 측정측정은 마이크로타이터 플레이트상에서, 실온에서 실시했다. 50% 메탄올 용해한 각농도의 혼합물 20  $\mu\text{l}$ 를 160  $\mu\text{l}$ 의 0.05M 트리스염산염 완충액/0.125M NaCl (pH 8.0, 0.25mM의 발색성 기질 N-벤조일 - Phe - Val - Arg - p-나트로아닐리드를 함유한다)와 혼화했다. 이어서, 20  $\mu\text{l}$ 의 인간 트롬빈 또는 소 트립신 (각각 최종농도 0.5 NIH 단위/ $\text{mL}$ , 1 단위/ $\text{mL}$ )를 첨가하고, 효소반응을 개시시켰다. 30분간의 인큐베이션후, 마이크로타이터 플레이트 리더로 405 nm에서 흡광도를 측정하고, 효소에 의한 기질의 분해를 흡광도의 증대로서 잴았다. 저해제가 없는 우의 효소활성을 100%로 하고, 효소활성의 50%저해를 일으키는 저해제 농도를  $IC_{50}$ 으로 했다. 결과를 표 1에 나타냈다.

[표 1]

실시예	$IC_{50}(\text{M})$	
	트롬빈	트립신
3	$4.9 \times 10^{-9}$	$3.0 \times 10^{-7}$
10	$1.9 \times 10^{-7}$	$2.7 \times 10^{-6}$
12	$2.1 \times 10^{-8}$	$2.2 \times 10^{-7}$
14	$2.8 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-7}$
16	$3.9 \times 10^{-8}$	$7.7 \times 10^{-7}$
18	$3.6 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-6}$
20	$3.3 \times 10^{-8}$	$1.4 \times 10^{-6}$
22	$5.6 \times 10^{-8}$	$3.4 \times 10^{-6}$
25	$6.5 \times 10^{-9}$	$4.8 \times 10^{-7}$
200	$4.6 \times 10^{-9}$	$1.3 \times 10^{-7}$
169	$6.9 \times 10^{-9}$	$1.5 \times 10^{-7}$
201	$7.2 \times 10^{-9}$	$2.4 \times 10^{-7}$
180	$7.3 \times 10^{-9}$	$1.1 \times 10^{-7}$
197	$1.0 \times 10^{-8}$	$2.0 \times 10^{-7}$
170	$1.6 \times 10^{-8}$	$1.1 \times 10^{-7}$
176	$1.8 \times 10^{-8}$	$4.5 \times 10^{-7}$
168	$2.3 \times 10^{-8}$	$4.9 \times 10^{-7}$

시험에 2수컷 스프라그 - 도레이 (Sprague - Dawley) 랫트 (190~280 g, 7~8주령, 일본 찰스 리버사)를 1주간 이상 순한 후, 실험전일 1일 단식시켰다. 물은 자유 섭취하도록 했다. 방온 실온  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 5\%$ , 조명시간 5:00~19:00였다.

혈장 트롬빈 시간(TT)은 자동혈액응고측정장치 KC-10A(Amelung사)를 사용하여 측정했다. 혈액을 시트르산나트륨 수용 (3.2%, 혈액 9용량에 대하여 1용량)과 혼화하고, 냉장 보존, 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈장은 TT측정까지  $-20^\circ\text{C}$ 로 보존했다. 혈장을 오우렌(Owren) 완충액(베링거 만하임사)으로 5배 회석하고, 그의 100  $\mu\text{l}$ 를 2분간,  $37^\circ\text{C}$ 에서 인큐베이트하고, 인간 트롬빈 (100  $\mu\text{l}$ , 20 NIH 단위/ $\text{mL}$  트리스완충액, 시그마사)와 혼화하였다. 최대 300초를 한도로서,  $37^\circ\text{C}$ 에서 응시간을 측정하였다. 동일 검체를 2종측정하고, 평균치를 구하였다.

피혈화합물을 염산산성 1% 카르복시셀룰로오즈 나트륨 수용액에 용해하고, 50 mg/ $\text{mL}$ 제로 하였다. 랫트에 피혈화합물을 10 mg/kg 용량을 경구투여로 단회투여하였다. 투여전 및 투여 0.5, 1, 2, 4시간후에 혈액표본 (0.45 mL)을 좌심실에서 시트르산 채취하고, 혈장 TT를 측정하였다. 측정된 TT치에서 피혈화합물을 투여전후에서의 TT치의 비(TT ratio)를 산출하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[표 2]

실시예 3의 혼합물	TT ratio
	0.5 1 2 4(시간)
	4.3 6.7 1.9 1.2

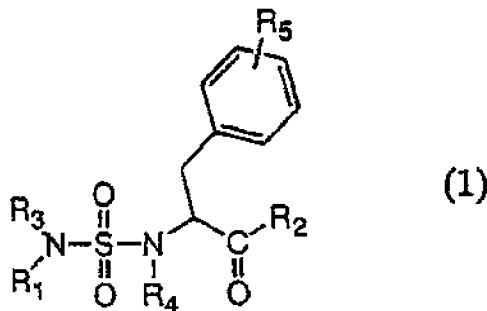
## 산업상이용가능성

본 발명의 슬파미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물은 우수한 항트롬빈 활성을 나타내며, 육이 경구가능하고 부작용 적은 약제로서 항혈전치료제 등의 의약으로서 유효하다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항1

다음 일반식 (I)



[식중, R<sub>1</sub>은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R<sub>2</sub>는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R<sub>3</sub>는 기 A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R<sub>4</sub>는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내고, R<sub>5</sub>는 기 -C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub>, 기 -NH-C(=NR<sub>6</sub>)NH<sub>2</sub> 또는 기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sub>6</sub> (여기서, R<sub>6</sub>는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-부분은 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)로 표시되는 슬파미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

### 청구항2

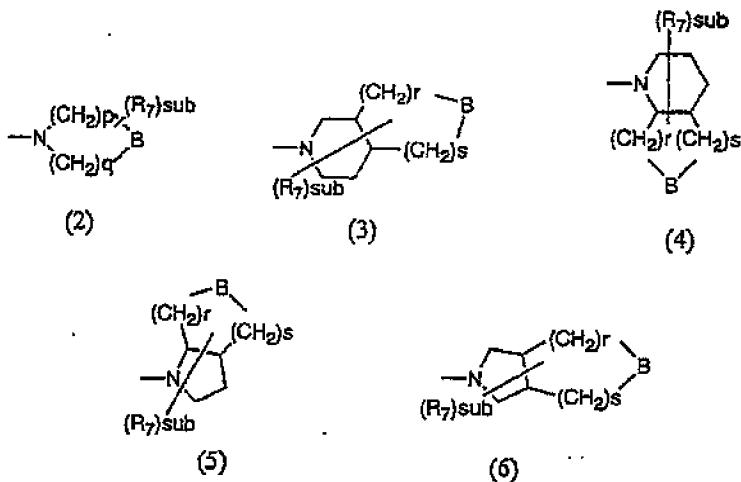
제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을.

### 청구항3

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을.

### 청구항4

제 1항에 있어서, R<sub>2</sub>가 하기의 기 (2)~(6)



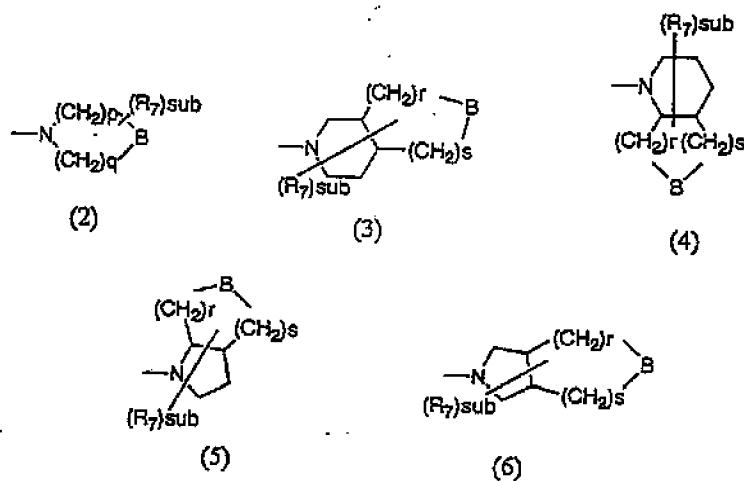
[식증,  $(R_7)_{\text{sub}}$ ]는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어 어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $NR_8$  (여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 나로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

### 첨구항5

제 1항에 있어서,  $R_6$  가 기  $-C(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 은 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

### 첨구형6

제 1항, 제 2항 또는 제 4항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기이며, 또한  $R_2$ 가 기 (2)~(6)

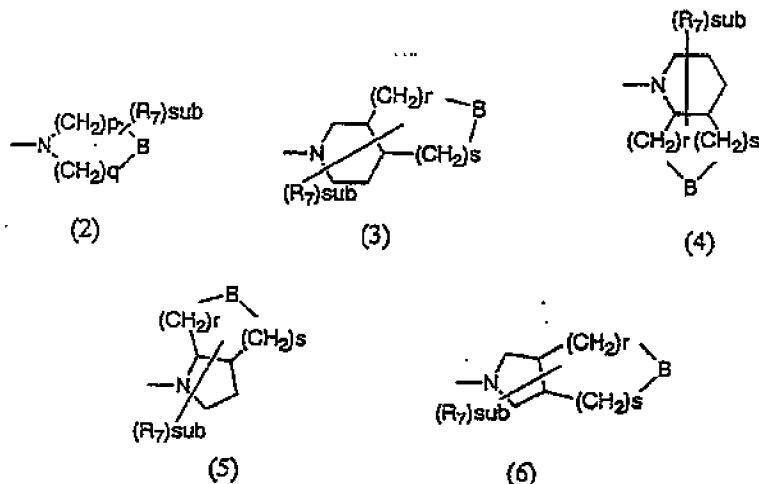


[식중,  $(R_7)_{\text{sub}}$ ]는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 암의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어 있어 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알록시기, 치환되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기, 저급알록시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $\text{NR}_8$

(여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 타내며,  $p$  및  $q$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및  $s$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 나로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 첨구항7

제 1항, 제 3항 또는 제 4항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 복소환이며, 또한 F가 기 (2)~(6)



[식중,  $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어: 어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기, 치환되어 있어도 좋은 저급카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 환되어 있어도 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $NR_8$  (여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기, 또는 저급히드록시알킬기를 나타낸다)을 타내며,  $p$  및  $q$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및  $s$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 나로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 첨구항8

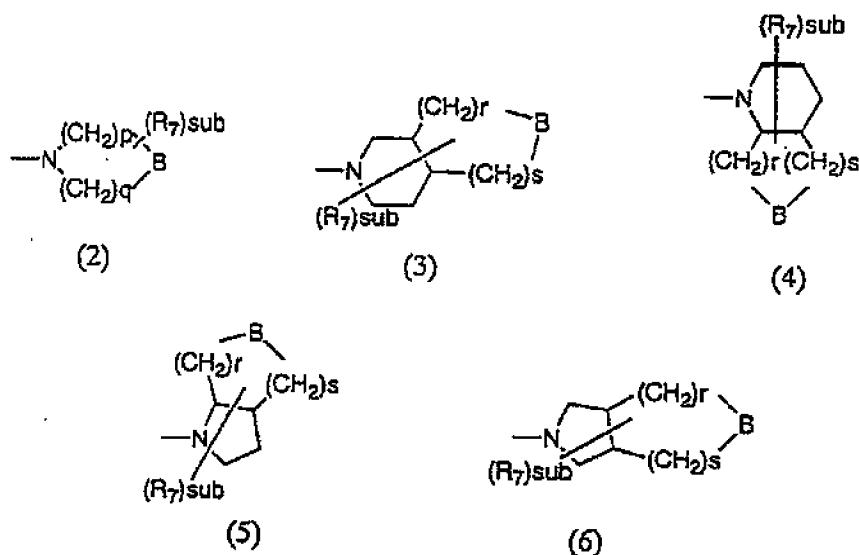
제 1항, 제 2항 또는 제 5항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기이며, 또한  $R_5$ 가  $-C(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 첨구항9

제 1항, 제 3항 또는 제 5항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 복소환이며, 또한  $R_5$ 가  $(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 첨구항10

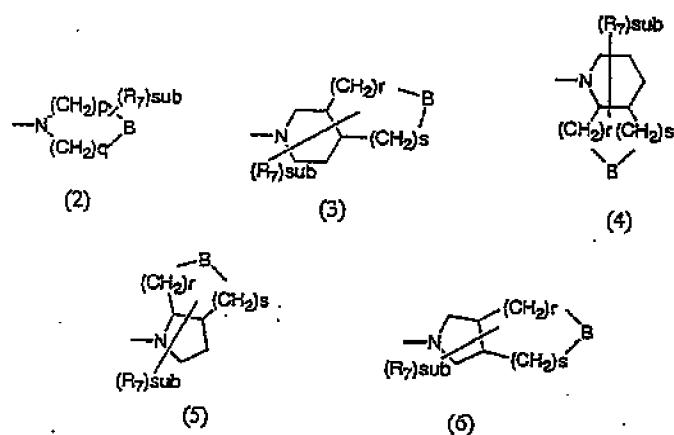
제 1항, 제 4항 또는 제 5항에 있어서,  $R_2$ 가 기 (2)~(6)



[식증,  $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋은 고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $NR_8$  (여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 나이고, 또한  $R_5$ 가  $-C(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.]

#### 청구항11

제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 5항, 제 6항, 제 8항 또는 제 10항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기이며, 한  $R_2$ 가 기 (2)~(6)

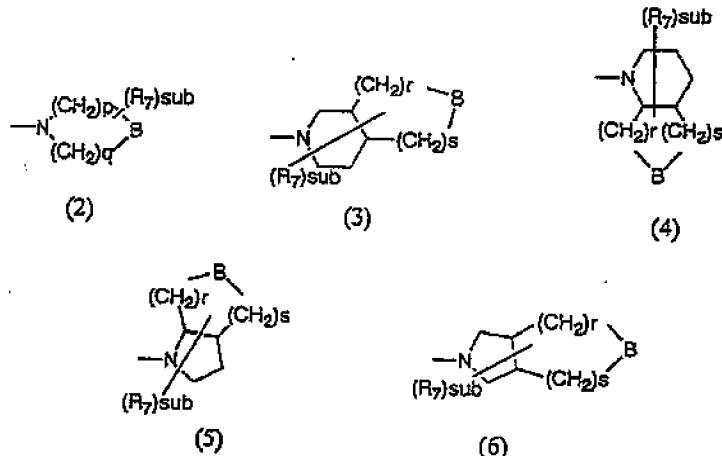


[식증,  $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋은 고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 환되어 있어도 좋은 저급알킬슬포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴슬포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $NR_8$  (여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어

좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 슬포날기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 나타내며,  $p$  및  $q$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및  $s$ 는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 나이고, 또한  $R_5$ 가  $-C(NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

### 청구항12

제 1항, 제 3항, 제 4항, 제 5항, 제 7항, 제 9항 또는 제 10항에 있어서,  $R_3$ 중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소수이며, 또한  $R_2$ 가 기(2)~(6)



[식중,  $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한  $R_7$ 로 치환되어  
어도 좋은 것을 의미하고,  $R_7$ 은 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은  
급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아  
기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 치  
환되어 있어도 좋은 저급알킬솔포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴솔포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저  
아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는  $NR_8$   
(여기서,  $R_8$ 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어  
좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 슬포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 1  
타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $p+q$ 가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고,  
및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만,  $r+s$ 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느  
나이고, 또한  $R_5$ 가  $-C(=NR_6)NH_2$  (여기서,  $R_6$ 은 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기,  
저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는  
의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

### 첨구합13

R<sub>3</sub>가 나프틸메틸기인 제 1항, 제 2항, 제 6항, 제 8항, 또는 제 11항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염는 그의 수화물

### 첨구합14

R<sub>2</sub>가 치환되어 있어도 좋은 피페라지닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 피페리디닐기인 제 1항, 제 4항, 제 6항, 제 7항, 제 10항, 제 11항 또는 제 12항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물

### 첨구학15

$R_2$ 가 N-아세틸피파라지닐기인 제 1항, 제 4항, 제 6항, 제 7항, 제 10항, 제 11항, 제 12항 또는 제 14항 기재의 화합물은 그의 양체화성으로 혼용되는 열 또는 그의 수화물

첨구학16

R<sub>5</sub>가 -C(=NH)NH<sub>2</sub>인 제 1항, 제 5항, 제 8항, 제 9항, 제 10항, 제 11항 또는 제 12항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적  
로 활용되는 열 또는 그의 순수물

#### 청구항17

$\text{Na-}(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항18

$\text{Na-}(벤질아미노슬포닐)\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항19

$\text{Na-}(2\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항20

$\text{Na-}(2\text{-시클로헥실메틸아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항21

$\text{Na-}(3\text{-페닐-}n\text{-프로필아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항22

$\text{Na-}(2\text{-페닐벤질아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항23

$\text{Na-}(3\text{-페닐옥시벤질아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항24

$\text{Na-}(4\text{-페닐벤질아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항25

$\text{Na-}(2\text{-페네틸벤질)아미노슬포닐}\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항26

$\text{Na-}(2,3\text{-디메톡시벤질아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항27

$\text{Na-}(6\text{-히드록시-1-나프틸메틸아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항28

$\text{Na-}(1\text{-나프틸메틸(메틸)아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항29

$\text{Na-}(3\text{-인돌릴-}3\text{-}n\text{-프로필아미노슬포닐})\text{-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항30

$\text{Na-}(2,2\text{-디페릴에틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항31

$\text{Na-}(N\text{-벤질피콜리딘-2-일-메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항32

$\text{Na-}(3\text{-메톡시벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항33

$\text{Na-}(3\text{-페닐-2-(1-피롤리디닐카르보닐)-n-프로필아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항34

$\text{Na-}(3\text{-에톡시-2-벤즈티오페닐메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항35

$\text{Na-}(2\text{-나프틸-2-에틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항36

$\text{Na-}(2\text{-메톡시벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항37

$\text{Na-}(4\text{-디히드로퀴놀릴메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항38

$\text{Na-}(2\text{-에톡시벤질아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항39

$\text{Na-}(2\text{-시클로헥실옥시에틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항40

$\text{Na-}(2\text{-벤질(벤질)아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항41

$\text{Na-}(3,3\text{-디페닐-n-프로필아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항42

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노-L-페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항43

$\text{Na}-(3\text{-브로모-1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항44

$\text{Na}-(6\text{-메톡시-1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항45

$\text{Na}-(4\text{-이소퀴놀릴메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항46

$\text{Na}-(1\text{-나프틸에틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항47

$\text{Na}-(1\text{-나프틸에틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-메틸피페리디드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항48

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-아세틸피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항49

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-포르밀피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항50

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-N,N-디메틸아미노카르보닐피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항51

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-메틸슬포닐피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항52

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-페닐슬포닐피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항53

$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-(p-톨루엔슬포닐)피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항54

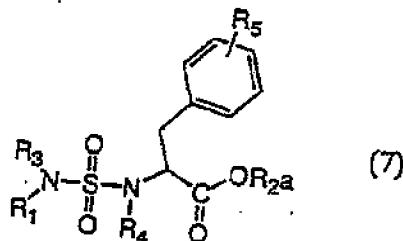
$\text{Na}-(1\text{-나프틸메틸아미노슬포닐})-3\text{-아미디노페닐알라닌}-4\text{-(2-테트라히드로이소퀴노릴)피페라지드}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항55

$\text{N}(\text{R}_1)-(\text{1-나프틸메틸아미노슬포닐})-3-\text{아미디노페닐알라닌}-4-\text{메톡시카르보닐피페라지도}$  또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항56

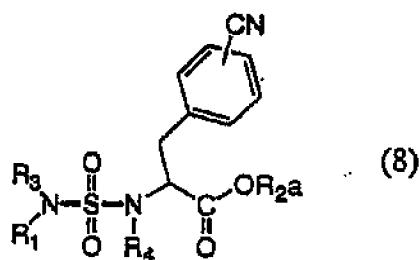
일반식 (7)



[식중,  $\text{R}_1$ 은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며,  $\text{R}_{2a}$ 는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며,  $\text{R}_3$ 는  $\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$  (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한  $-(\text{CH}_2)_m-$  부분은 1개 이상의 치기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고,  $\text{R}_4$ 는 수소원자 또는 저급알킬 또는 아미노보호기를 나타내고,  $\text{R}_5$ 는 기  $-\text{C}(\text{=NR}_6)\text{NH}_2$ , 기  $-\text{NH}-\text{C}(\text{=NR}_6)\text{NH}_2$  또는 기  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}_6$  (여기서,  $\text{R}_6$ 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한  $-(\text{CH}_2)_n-$  부분은 1개이상의 치환으로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항57

일반식 (8)



[식중,  $\text{R}_1$ 은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며,  $\text{R}_{2a}$ 는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며,  $\text{R}_3$ 는  $\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$  (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한  $-(\text{CH}_2)_m-$  부분은 1개 이상의 치기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고,  $\text{R}_4$ 는 수소원자 또는 저급알킬 또는 아미노보호기를 나타낸다]로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

#### 청구항58

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 조성을.

#### 청구항59

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 향트롬빈저해제.

#### 청구항60

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 혜용되는 열 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 항혈전 치료제.